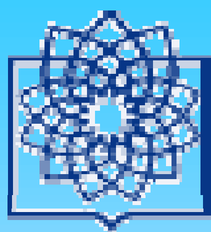
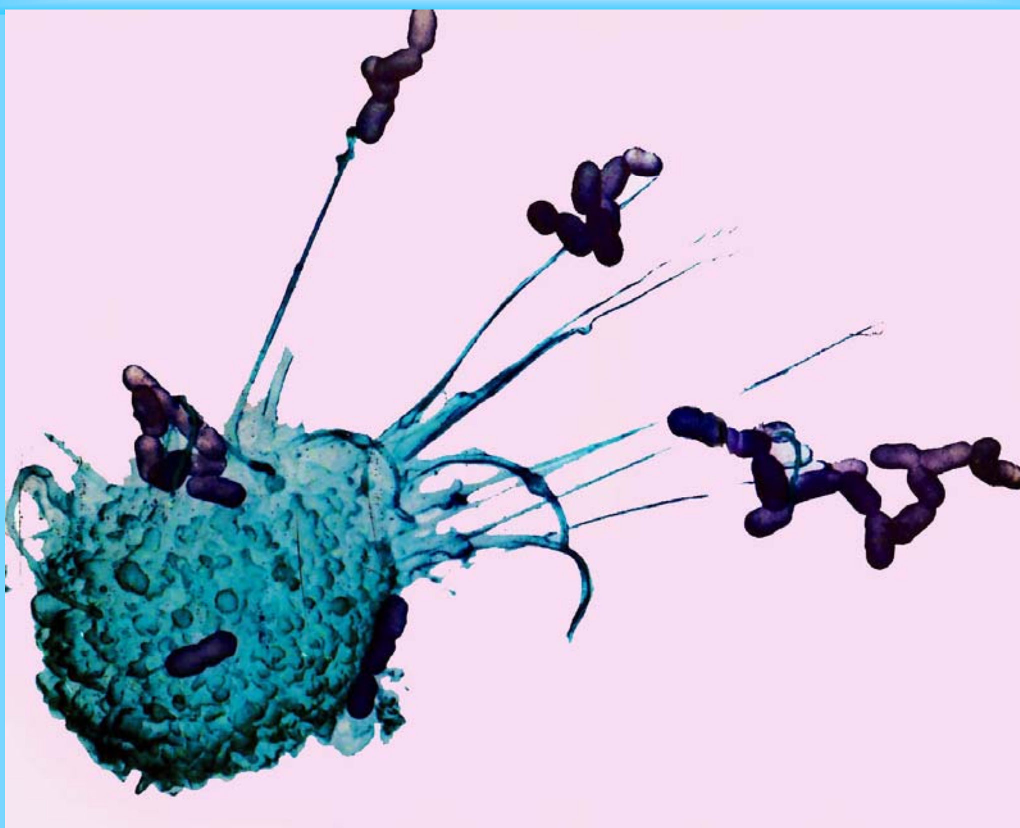


دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دانشکده پزشکی



مقدمات علوم پایه ۲

ایمونولوژی



مولفین:
دکتر پرویز پاکزاد ،دکتر ربابه رضائی پور ، دکتر نریمان مصفا ، دکتر ماندانا ستاری

مهر ۸۹

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

بسم الله الرحمن الرحيم

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

پیشگفتار

خداوند سبحان را شکر که به ما توفیق عطا کرد تا نوشتاری که در پیش رو دارید تهیه شود. ایمونولوژی یکی از رشته های بسیار مهم علوم پایه پزشکی و بیولوژی می باشد که اهمیت آن روزبروز با کشف مسائل جدید بیشتر می گردد. هیچ موجود زنده ای بدون داشتن یک سیستم ایمنی مناسب و کارآمد نمی تواند به زندگی در محیط خود ادامه دهد. کار سیستم ایمنی در بدن هر موجود مانند وظیفه ارتش در یک کشور است. همانطوریکه یک کشور بدون داشتن یک ارتش قدرتمند قادر به تأمین امنیت نیست و دشمنان در کمین حمله به آن هستند، انسان و جانداران هم بدون داشتن یک سیستم ایمنی سالم و خوب قادر به ادامه حیات نمی باشند. محیطی که ما زندگی می کنیم استریل نیست و انباشته از میکروبهای مختلف، آلرژنها، سمها، مواد سرطانزا و غیره می باشد. بنابراین سیستم ایمنی مانند یک ارتش قدرتمند وظیفه از بین بردن عوامل زیانبار که وارد بدن شده اند را دارند. ارتش سیستم ایمنی پیشرفته ترین ارتش جهان است که تاکنون به مانند آن هیچ کشوری در دنیا نتوانسته است به پای آن برسد و هرگز هم نخواهد رسید . هر گونه اختلال و بی نظمی در سیستم ایمنی موجب بروز یک سری از بیماریها می گردد.

در این نوشتار ابتدا مقدمات یا الفبای ایمونولوژی شرح داده شده است و در درسنامه های بعدی به مباحث ایمونولوژی بالینی خواهیم پرداخت .

از تمام عزیزان دانشجو خواهشمندیم با مطالعه این نوشتار هرگونه پیشنهادی دارند به گروه منعکس نمایند تا انشاا... در چاپ های بعدی استفاده شود. توفیق همگی عزیزان را در خدمت به جامعه اسلامی از خداوند متعال مسئلت داریم.

گروه ایمونولوژی
دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۱۳۸۳

مقدمه

مقدمه ای بر ایمونولوژی

مکانیسم های دفاعی سیستم ایمنی

سیستم ایمنی توسط مکانیسم های مختلف میزبان را در برابر هجوم میکرو اورگانیسم ها ، سمها ، انگل ها ، عوامل سرطان زا ، آلرژیها و غیره محافظت می کند . مکانیسم های دفاعی سیتم ایمنی را به دو دسته کلی می توان تقسیم کرد .
الف – ایمنی ذاتی Innate Immunity یا طبیعی Natural
ب – ایمنی اکتسابی Acquired Immunity یا تطبیقی Adaptive

الف – ایمنی ذاتی یا طبیعی توسط عوامل زیر صورت می گیرد .:

۱- عوامل فیزیکی شامل پوست و مخاط
۲- عوامل سلولی شامل سلولهای نوتروفیل ، مونوسیت ، ماکروفاژ ، ائوزینوفیل و سلول های کشنده طبیعی Natural Killer (NK) cell
۳- عوامل شیمائی : این عوامل بسیارند مانند لیزوزیم اشک چشم ، بعضی از پروتئین های سیستم کمپلمان ، چربی پوست ، محیط اسیدی معده و دستگاه ادراری ، اینترفرونها و غیره .

ب – ایمنی اکتسابی یا تطبیقی به دو صورت انجام می شود :

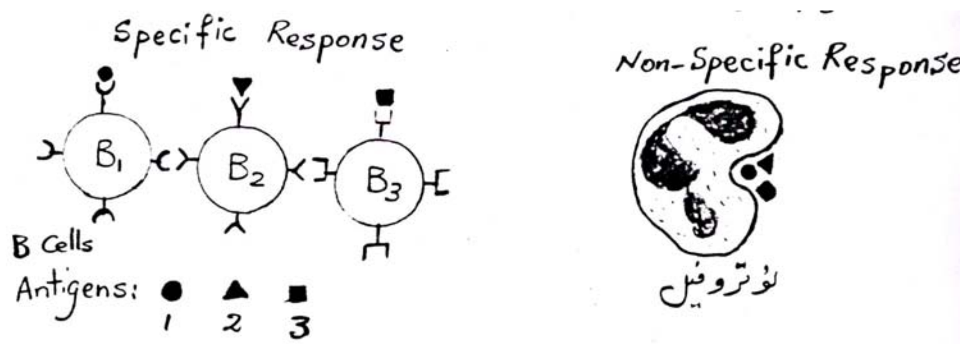
۱- ایمنی هومورال Humoral Immunity یا سرمی . این مکانیسم توسط لمفوسیتهای B یا B cells صورت می گیرد . این سلول پس از تماس با آنتی ژن تکامل یافته و تبدیل به سلولهای پلاسما Plasma cell یا پلاسموسیت شده و تولید آنتی بادی می گردد .
۲- ایمنی سلولی Cellular Immunity . این مکانیسم توسط لمفوسیتهای کمکی T نوع یک یا Helper T 1 cells – انجام می گیرد . این سلول پس از تماس با آنتی ژن تکامل یافته و مواد واسطه ای بنام لمفوکین ها Lymphokines را ترشح می کند . این مواد سلولهای ماکروفاژ را فعال نموده تا علیه آنتی ژنها عمل می کند .

در بدو ورود یک آنتی ژن به بدن ابتدا ایمنی ذاتی عمل می کند . در صورتیکه ایمنی ذاتی نتواند آنتی ژن را از بین ببرد ، در آن صورت آنتی ژن از راه کانال های لنفاوی به نزدیکترین گره لنفاوی یا از راه خون وارد طحال شده و لمفوسیتهای ایمنی اکتسابی مستقر در این اعضاء را تحریک می کند . لمفوسیتها ابتدا تکثیر یافته و موجب متورم شدن این اعضاء می گردد . سرانجام لمفوسیتهای B cell و T cell تکامل یافته و کار خود را انجام می دهند .

ایمنی اکتسابی با ایمنی ذاتی در ارتباط مستقیم هستند . بدین صورت که آنتی بادی تولید شده به آنتی ژن متصل شده و سپس پروتئین های کمپمان که بطور طبیعی در خون و مایعات بدن هستند به آنها پیوسته و تشکیل مجموعه ایمنی Immune Complex را می دهند . این مجموعه سریعا توسط سلولهای نوتروفیل بلعیده شده و از بین می رود . در سطح سلولهای نوتروفیل گیرنده برای آنتی ژن ، آنتی بادی و کمپلمان می باشد که موجب تسریع و تسهیل عمل بیگانه خواری می گویند . این مکانیسم را اپسونیزاسیون Opsonization و آنتی بادی و کمپلمان متصل به آنتی ژن را اپسونین Opsonin می گویند . اپسونین به معنی آماده کردن برای خوردن می باشد . از طرف دیگر لمفوکین های مترشحه از T cell کمکی نیز سلولهای ماکروفاژ ایمنی ذاتی را فعال نموده تا با ترشح آنزیمها و مواد کشنده و سمی ، آنتی ژن بلعیده شده یا سلول بیگانه و سرطانی را از بین ببرد .

تفاوت ایمنی ذاتی و اکتسابی :

۱- ایمنی ذاتی بطور غیر اختصاصی Non Specific علیه آنتی ژنها عمل می کند . در صورتیکه ایمنی اکتسابی بطور اختصاصی Specific علیه آنتی ژنها عمل می نماید . در سطح لمفویستهای B cell و T cell گیرنده اختصاصی برای آنتی ژنه می باشد که پس از تماس ، واکنش ویژه همان آنتی ژن را پاسخ می دهد . (شکل ۱)



۲- ایمنی ذاتی فاقد خاطره است در صورتیکه لمفوسیتهای B cell و T cell ایمنی اکتسابی دارای سلولهای خاطره Memory cells هستند . بر همین اساس اگر یک میکروبی ایمنی اکتسابی را تحریک کند ، خاطره آن باقی مانده و دوباره این فرد به همان میکروب دچار نمی شود . برای ایجاد مصونیت در برابر یک بیماری نیز با تزریق واکسن های یاد آوری ، تعداد سلولهای خاطره ای را افزایش می دهند . تا طول دوام مصونیت افزایش یابد .

فصل اول

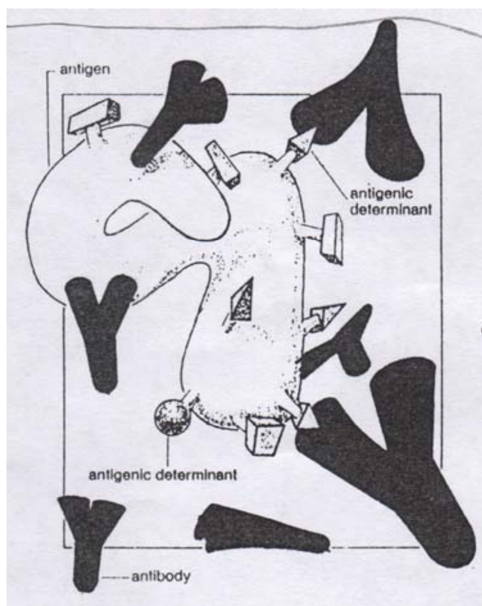
آنتی ژن، ایمونوژن ، پادگن

آنتی ژن–ایمونوژن–پادگن

آنتی ژنها (Antigens) موادی هستند که در نتیجه ورود به بدن قادرند سیستم ایمنی را برعلیه خودشان بطور اختصاصی Specific تحریک کنند و اصطلاح آنتی ژنیسیتی (Antigenicity) به معنی توانائی بالقوه یک آنتی ژن در ایجاد عکس العمل می باشد. کلمه آنتی ژن ریشه یونانی دارد و از پیشوند anti=against و پسوند gen=producing درست شده است. بفارسی چنین موادی را «پادگن» می گویند.

ایمونوژن (Immunogen) عبارتست از مناطقی از یک آنتی ژن که تحت تاثیر عواملی می توانند سیستم ایمنی را بطور اختصاصی تحریک کنند. بنابراین اصطلاح Immunogenicity به معنی قدرت ایمنی زائی یک ماده که بستگی به عوامل زیادی از قبیل ساختمان ژنتیکی میزبان، چگونگی و راه تزریق آنتی ژن و عوامل دیگر دارد. در اکثر موارد ایمونوژن، آنتی ژن و پادگن یک مفهوم را می رسانند. بعضی عقیده دارند که در بعضی موارد ممکن است یک آنتی ژن نتواند سیستم ایمنی را تحریک کند ولی به طور اختصاصی به آنتی بادی و گیرنده های آنتی ژن در سطح لمفوسیتهای T-cells و B-cells متصل می شود، در صورتیکه ایمونوژن حتما" سیستم ایمنی را تحریک می کند.

آنتی ژن ها از ترکیب مولکولهای مختلف مانندپروتئین، پلی ساکارید، لیپید، اسید نوکلئیک و یا مواد دیگر تشکیل شده اند مانند میکروارگانیسمها و ترشحات آنها، سلولها و گلبولهای قرمز بیگانه، دانه های گردهٔ گل و غیره. بعضی از آنتی ژنها را ممکن است برای تحقیقات بطور مصنوعی یا سنتتیک درست کنند. ترکیب و شکل مولکولهای هر آنتی ژن از نظر ساختمان آن اختصاصی، مشخص و معین می باشد. اگر چه آنتی ژنهای قوی مولکولهای درشتی هستند ولی فقط قسمتهائی از هر مولکول قادر است سیستم ایمنی را تحریک یا به آنتی کر متصل شود. این قسمتها را در اصطلاح نشانه های آنتی ژنی یا شاخصهای آنتی ژنی (Antigenic determinants) یا اپی توپ (Epitope) می گویند که از نظر قدرت ایمنی زایی در یک مولکول آنتی ژن با یکدیگر متفاوتند. یک اپی توپ موجب تحریک یک سلول لمفوسیت که اختصاصاً برای آن نشانه است می شود. بنابر این پاسخ ایمنی بدن بر علیه یک آنتی ژن، مجموعه ای از عکس العمل های سلولهای اختصاصی لمفوسیت علیه اپی توپها می باشد (شکل ۱–۱) .



شکل ۱–۱: شاخص های آنتی ژنی و آنتی بادی اختصاصی ضد آنها

در سالهای اخیر سعی بر آن است که برعلیه بیماریهای فاقد واکسن و یا واکسن مناسب و بدون عوارض، از راههای مختلف واکسن مناسب تهیه کنند. یکی از راههائیکه در سالهای اخیر برای تهیه واکسن در حال انجام می باشد، سنتز اپی توپهای مصونیت زای میکروبها است که به آنها واکسن های سنتتیک می گویند. بعلاوه برای تهیه نسل جدید این واکسن ها، توانسته اند با فنون مهندسی ژنتیک، ژن این پپتیدها را در میکروب شناسائی و سپس با جدا کردن ژن و وارد کردن آن در یک میکرواورگانیسم دیگر مانند E.coli ، بمقدار زیاد از این نوع واکسن را تهیه کنند. این واکسن ها را نوترکیب (Recombinant DNA Vaccines) می گویند، مانند واکسن هپاتیت B که برای انسان استفاده می شود. بعلاوه امروزه داروهای بیولوژیکی مانند انسولین انسانی و اکثر هورمونها را نیز با روش نوترکیبی درست می کنند.

انواع اپی توپها از نظر ویژگی:

الف- اختصاصی (Specific)

ب – اشتراکی (Cross- reacting)

الف- اپی توپهای اختصاصی: به اپی توپهائی گفته می شود که فقط در یک آنتی ژن مشخص وجود دارد و مخصوص همان آنتی ژن است. مثلا در میکروب بروسلا عامل بیماری تب مالت اپی توپهائی وجود دارند که فقط مخصوص این میکروب است و در میکروبهای دیگر دیده نمی شوند.

ب – اپی توپهای اشتراکی: اپی توپهائی هستند که درچند آنتی ژن مشترک می باشند. شناختن اپی توپهای اشتراکی بین آنتی ژنهای مختلف در تفسیر آزمایشهای سرولوژی و ایمونولوژی اهمیت زیادی دارد. بطورمثال میکروب های بروسلا،ویبریون کلرا، Yersinia enterocolitica و Francisella دارای اپی توپهای اشتراکی هستند. بنابراین اگر فردی به این بیماریها مبتلا شده و یا واکسن آنها را تزریق کرده باشد، آزمایش رایت (wright) او برای تب مالت نیز مثبت می شود. در چنین مواردی با رقیق کردن سرم بیمار می توان جواب قابل قبولی از تیتر یک سرم برای یک بیماری بدست آورد.

سرنوشت ورود یک ماده به بدن

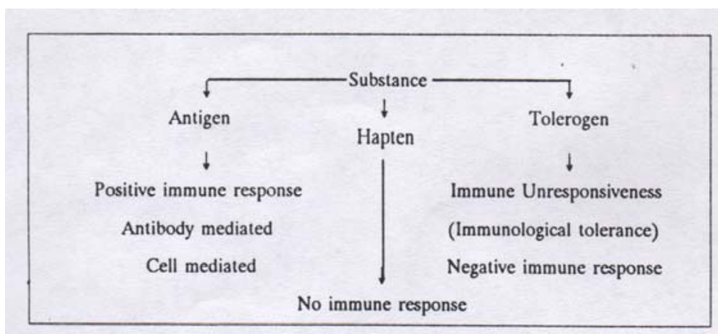
هنگامی که یک ماده وارد بدن می شود، یکی از سه حالت زیر ممکن است اتفاق افتد:

۱- سیستم ایمنی بدن علیه ماده تحریک می شود و بصورت تولید آنتی بادی یا واکنشهای سلولی یا هر دو عکس العمل نشان می دهد. به چنین ماده ای همانطوریکه گفته شد، آنتی ژن یا ایمونوژن می گویند(جدول ۱-۱). اگر آنتی ژن سبب بروز ازدیاد حساسیت Hypersensitivity شود، آنرا آلرژن Allergen میگویند.

گاهی ممکن است یک ماده بطور غیراختصاصی سیستم ایمنی را تحریک نماید که در اینصورت چنین ماده ای میتوژن Mitogen نامیده می شود مانند عصاره گیاهی pokeweed که تمام لمفوسیت ها را تحریک می کند.

۲- ماده ای پس از ورود به بدن ممکن است سیستم ایمنی رابرعلیه خود مهار (Suppress) کند. به این حالت اصطلاحا تحمل ایمونولوژیکی (Immunological tolerance) یاعدم پاسخ ایمونولوژیکی (Immunological unresponssiveness) می گویند و به این ماده تحمل زا (Tolerogen) گفته می شود.در حقیقت تولرانس ایمونولوژیکی یک وضعیت فعال ایمونولوژیکی در جهت منفی است که توسط سلولهای خاص سیستم ایمنی هدایت و صورت می گیرد. در انسان مانند تحمل نسبت به پروتئین های خودی که اگر از بین برود ایجاد بیماریهای خود ایمنی یا اتوایمنی (Autoimmune disease) می گردد.

جدول ۱-۱: سرنوشت ورود یک ماده به بدن



۳- یک ماده ممکن است بخودی خود قدرت تحریک سلولهای سیستم ایمنی را نداشته باشد و بعبارت دیگر نه آنتی ژن باشد و نه تولروژن. به چنین ماده ای هاپتن (Hapten) میگویند مانند اکثر داروها، فلزات، مواد شیمیائی و غیره. هاپتن از کلمه یونانی Haptein بمعنی چسبیدن و پیوستن (fasten) گرفته شده است. هاپتن ها یک اپی توپ و آنتی ژنها چندین اپی توپ دارند. اگر چندین مولکول یک هاپتن را به ایمونوژن مانند پروتئین با پیوند اشتراکی (Covalent bonds) متصل کرده و سپس به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنید، سیستم ایمنی حیوان بر علیه هاپتن و پروتئین تحریک شده وتولید آنتی بادی میکند. به این پروتئین دراصطلاح حامل (Carrier) گفته میشود. آنتی بادی که با این طریق برعلیه هاپتنها ایجاد میشود برای اندازه گیری مقادیر بسیارجزئی داروها، هورمونها و غیره به روش رادیوایمونواسی Radioimmunoassay(RIA) یا الیزا(Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA استفاده می شود.

گاهی ممکن است ورود یک هاپتن به بدن مانند پنی سیلین یا آسپرین یا تماس یک فلز مانند انگشتر با پوست بدن، سیستم ایمنی بدن راعلیه آن هاپتن تحریک نماید. در چنین مواردی هاپتن به پروتئین خودی بدن متصل شده و سیستم ایمنی را تحریک کرده است.

عواملی که در قدرت ایمنی زائی یک آنتی ژن دخالت دارند

عوامل زیر در قدرت ایمنی زائی یک ماده دخالت دارند، ولی عوامل دیگری نیز احتمالا وجود داشته که هنوز ناشناخته اند و احتیاج به تحقیقات بیشتری در این زمینه می باشد:

۱- **بیگانه بودن ماده برای بدن (Foreignness):** هرچه یک ماده برای بدن بیگانه تر باشد و از لحاظ ساختمانی با ترکیبات ساختانی بدن اختلاف بیشتری داشته باشد آن ماده برای بدن قدرت ایمنی زائی بیشتری دارد. بعبارت دیگر هرچه منبع آن ماده از لحاظ تکاملی رده جانداران یا زیستی (phylogenetically) با میزبان فاصله بیشتری داشته باشد، قدرت ایمنی زائی آن بیشتر است. بعنوان مثال قدرت ایمنی زائی آلبومین مرغ برای گوسفند بیشتر است تا آلبومین گاو یا بز برای گوسفند.

۲- ساختمان ژنتیکی میزبان (Genetic make up) : با استفاده از موشهای نسلدار یا هموزیگوت (Inbred) و آنتی ژنهای سنتتیک، نشان داده اند که پاسخهای ایمنی تولید آنتی بادی بر علیه یک اپی توپ در نژادهای مختلف موش با یکدیگر متفاوت و تحت کنترل ساختمان ژنتیکی میزبان است.

بطور مثال موش سویه($H\text{-}2^d$ Balb/c نسبت به بیماری سالک مرطوب گونه لیشمانیا ماژور (L.major) بسیار حساس است و پس از ابتلا از بین می رود، در صورتی که اکثر سویه های دیگر موش مانند C3H/He و CBA/H که هر دو ($H\text{-}2^k$) هستند، مستعد این بیماری نمی باشند و چند ماه پس از ابتلا بهبود می یابند. ژنهائیکه واکنشهای ایمنی را تحت کنترل

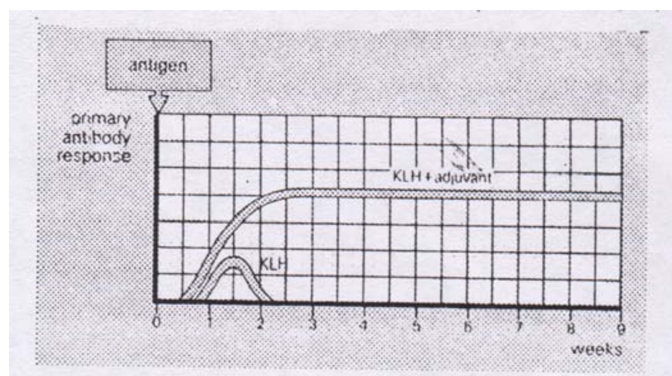
دارند در کلاس دو مجموعه ژنهای سازگاری نسجی (MHC-II)* قرار دارند. مثال دیگر اینکه، پلی ساکاریدهای خالص برای انسان و موش ایمونوژن هستند ولی در خرگوش و خوکچه هندی نمی باشد. تحقیقات نقش ژنتیک در پاسخهای ایمنی در انسان نیز به نتایج جالبی رسیده است. بهمین دلیل پاسخهای افراد در برابر بیماریها با یکدیگر متفاوت است.

۳-مصرف مواد همراه یا آدجوانت(Adjuvant): آدجوانت ها درلاتین به معنی کمک(to help)، موادی هستند که بهمراه آنتی ژن ، واکسن و یا موادی که ایمونوژن ضعیفی هستند تزریق می شوند تا پاسخ ایمنی بدن را برعلیه آنتی ژن، واکسن و یا آن مواد، افزایش دهند. اکثر آدجوانت ها شامل باکتریها و یا عصاره آنها می باشند مانند میکروب کشته شده سیاه سرفه در واکسن ثلاث (دیفتری – سیاه سرفه- کزاز) و اندوتوکسین (Endotoxin) میکروبهای گرم منفی. گاهی نیز از مواد شیمیایی بعنوان آدجوانت استفاده می شود مانند فسفات یا ئیدروکسید آلومینیم که در واکسن کزاز و همچنین اکثر واکسنهای انسانی به کار می روند.

یکی ازقویترین آدجوانتهائی که درحیوانات آزمایشگاهی برای تحقیقات ویا برای تهیه آنتی بادی با قدرت زیاد از آن استفاده میشود بنام آدجوانت کامل فروند (Complete Freund's adjuvant) میباشد که از مخلوط میکروب کشته شده سل انسانی،روغن معدنی و آب درست شده است و اگر فاقد میکروب سل باشد به آن فروند ناکامل (Incompele Freund's adjuvant) گویند.

مکانیزم عمل آدجوانتها بر حسب نوع آنها اندکی با هم فرق دارند ولی به طورکلی به قرار زیر است:

- حفاظت آنتی ژن و جلوگیری از تخریب و تجزیهٔ سریع و آزاد کردن آن به تدریج در بدن.
- افزایش فعالیت و ارتباط ماکروفاژها، لمفوسیت های کمکی (Helper T-cells)، B-cells و NK cells با آنتی ژن.
- ایجاد التهاب موضعی، فراخوانی سلولهای سیستم ایمنی و افزایش ترشح سیتوکینها و لمفوکینها.
- افزایش تیتر آنتی بادی و یا ایمنی سلولی (شکل ۲-۱). بعلاوه برحسب نوع آدجوانت، بیشتر یک کلاس خاص ایمونوگلبولین علیه آنتی ژن تولید می شود. بطور مثال ادجوانت کامل فروند بیشتر تولید IgG در حیوان آزمایشگاهی می کنند.



شکل ۲-۱: نقش آدجوانت در افزایش واکنشهای ایمنی علیه آنتی ژن
(KLH=Keyhole limpet haemocyanin)

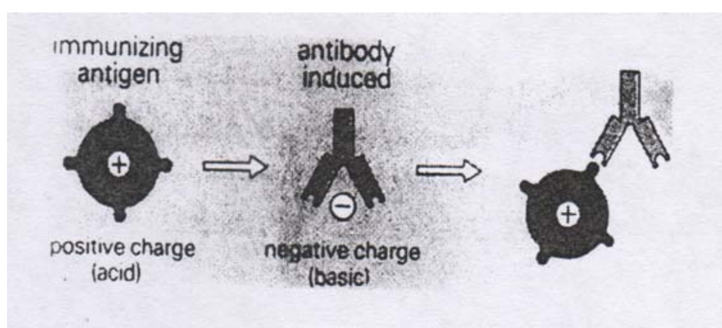
* MHC=Major Histocompatibility Complex

- افزایش دوام آنتی بادی در خون و یا ایمنی سلولی .
- کاهش مقدار آنتی ژن تزریقی .

امروزه برای تهیه واکسنهای خوراکی یا استنشاقی از میکروکپسول به عنوان آدجوانت استفاده میکنند.یکی از این نوع میکروکپسولها،Immunostimulating complex (ISCOMs) نام داردکه شامل گلیکوزیدی است بنام Quill A که ازعصاره پوست درختQuillaja Saponaria Molina در آمریکای جنوبی استخراج می شود.

٤- بار الکتریکی آنتی ژن (Charges): بار الکتریکی هر آنتی ژن در قدرت ایمنی زائی و خصوصیات آن نقش دارد.

بار الکتریکی مطلق (Net charge) یک آنتی ژن با آنتی بادی ضد آن نسبت عکس دارد. مثلا چنانچه پروتئینی را که بار الکتریکی مطلق آن مثبت است به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنیم ، آنتی بادی ضد آن، بار الکتریکی مطلق منفی خواهد داشت . در این رابطه اگر هاپتن را به مولکول پروتئین متصل کنیم ، هیچ تغییری در بار الکتریکی مطلق آنتی بادی علیه پروتئین آن بوجود نخواهد آمد (شکل ۳-۱)



شکل ۳-۱: رابطه بار الکتریکی مطلق آنتی ژن و آنتی کر

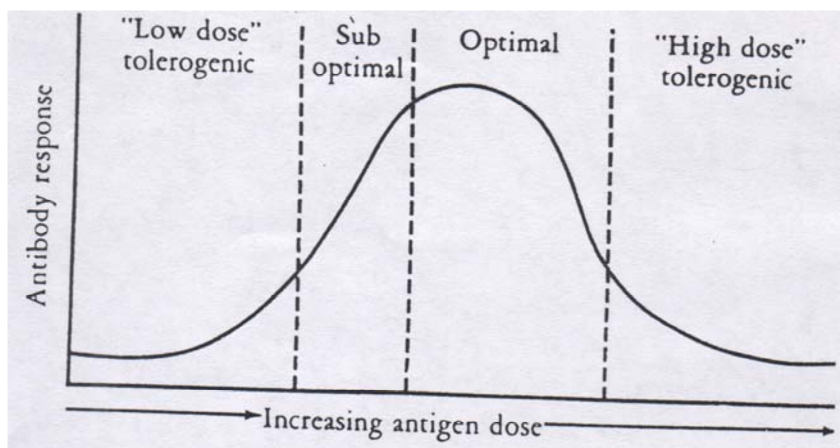
۵- چرخش نوری (Optical configuration): اسیدهای آمینه موجود در طبیعت اکثراً از نوع (L.amino acid) هستند و آنزیمهائی که در بدن وجود دارند این دسته پروتئینها را متابولیزه کرده و برعلیه آنها عکس العمل نشان می دهند. حال اگر بطور مصنوعی پلی پپتیدی را از اسیدهای آمینه نوع (D.amino acid) درست کرده و به حیوانی تزریق کنیم، سیستم ایمنی حیوان را تحریک نخواهد کرد و تا مدتها در بدن حیوان دست نخورده باقی خواهند ماند. در طبیعت ، کپسول باسیل شاربن از پلی مر D- اسید گلوتامیک درست شده است.

٦- ترکیب شیمیایی یا ماهیت آنتی ژن (Chemical composition or nature) : بطور کلی پروتئینها مانند سرم و پلی ساکاریدها مانند کپسول باکتریها، اگر همراه با ادجوانت بکار روند آنتی ژنهائی قوی هستند. بر عکس استروئیدها مانند هورمونها آنتی ژنهای ضعیفی هستند و در بعضی موارد قادر به ایجاد عکس العمل ایمنی در بدن نمی باشند.

۷- اندازه مولکولی آنتی ژن (Molecular Size): اگر چه نمی توان حد نصابی را از وزن مولکولی برای یک ماده در نظر گرفت تا بتوان آن ماده را آنتی ژن نامید ولی بدیهی است که هر چه یک ماده بزرگتر باشد، ساختمان آن نیز پیچیده تر است و در نتیجه ایمونوژن قویتری می باشد. بطور کلی موادی با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰۰۰ دالتون یا اصلاً ایمونوژن نیستند و یا خیلی ضعیف اند. قویترین ایمونوژنها، پروتئینهائی با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰۰۰ دالتون می باشند. بطور مثال باکتریها، ویروسها و گلبولهای قرمز آنتی ژنهائی قوی هستند.

یکی از فاکتورهای مهمی که در قدرت ایمنی زائی یک ماده حتی با وزن مولکولی کم نقش مهمی را ایفاء می کند، وجود اسیدهای آمینه حلقوی (Aromatic amino acid) بخصوص تیروزین در ساختمان مولکول آنتی ژن است.

۸- مقدار آنتی ژن (Dose) : مقدار آنتی ژنی که تزریق می شود در نوع پاسخهای ایمنی برعلیه آن نقش مهمی دارد. اگر یک آنتی ژن را به مقدار بسیار جزئی متوالیاً و یا به مقدار بسیار زیاد یکباره تزریق کنید، سیستم ایمنی بخوبی عکس العمل نشان نمی دهد و حتی ممکن است مهار (Suppress) شود. از همین اصل استفاده می شود و در سروتراپی اگر بیمار مارگزیده نسبت به سرم حیوان (پادزهر) حساسیت داشته باشد و برای نجات او حتماً باید سرم تزریق شود، می توان حساسیت فرد را با تزریق متوالی مقادیر بسیار جزئی پادزهر برطرف کرد. به این روش درمانی در قدیم روش بسردکا (Besredka) و امروزه کاهش حساسیت یا حساسیت زدائی (Desensitization) می گویند. بعلاوه برای درمان ایمونولوژیکی بیماریهای آلرژی ارثی و خانوادگی (Atopy) نیز از همین روش استفاده می شود. تزریق مقدار مناسب یک آنتی ژن (Optimal dose) بهترین عکس العمل ایمنی بدن را برعلیه آن بهمراه دارد (شکل ۴-۱).



شکل ٤-۱: رابطه مقدار آنتی ژن و آنتی بادی

۹- راه ورود آنتی ژن (Route): راه ورود یک آنتی ژن در نوع و شدت عکس العمل ایمنی بدن برعلیه آن دخالت دارد. بطور مثال اگر آنتی ژنی داخل درم تزریق شود، بکندی جذب می شود و سیستم ایمنی بدن را به آرامی تحریک می کند و در نتیجه دوام آنتی بادی علیه آن در سرم بیشتر است. هیچوقت نباید واکسن ها از راه وریدی تزریق کرد.

۱۰- جدول تزریقات (Immunizition Schedule) : فاصله و تعداد دفعات ورود یک آنتی ژن به بدن در درجهٔ ایمنی زائی دخالت دارند. اگر فاصله تزریقات با یکدیگر بسیار نزدیک باشند، ایمنی زائی خوبی بر علیه آنتی ژن بوجود نخواهد آمد. بهمین دلیل فاصلهٔ تزریقات یادآوری در واکسیناسیون رعایت شده است. هیچوقت نباید زودتر از موعد مقرر واکسن های یادآوری را تزریق کرد.

۱۱- جنسیت میزبان (Gendr): سنتز آنتی بادی در جنس مونث بیشتر از مذکر و برعکس شدت واکنش های ازدیاد حساسیت تأخیری (Delayed typed hypersensitivity)، کمتر است . برهمین اساس، زنان نسبت به مردان، مقاومت بیشتری علیه عفونتهای چرک زا دارند ولی از طرف دیگر، بیشتر به بیماریهای اتوایمنی دچار می شوند و در برابر بیماریهائی نظیر سل از مردان حساس ترند. احتمالاً هورمونهای زنانه در این رابطه نقش دارند.

۱۲- عوامل روانی- تنی (Psychosomatic): عوامل روانی- تنی مانند خوشی و خوشحالی و بر عکس ناخوشی مانند اضطراب، افسردگی و عصبانیت اثرات متفاوت و متضادی روی سیستم ایمنی از طریق فعال شدن محور غدد- هیپوتالاموس- هیپوفیز و فوق کلیوی دارند.

پندهایی از رسول خدا محمد مصطفی (ص)

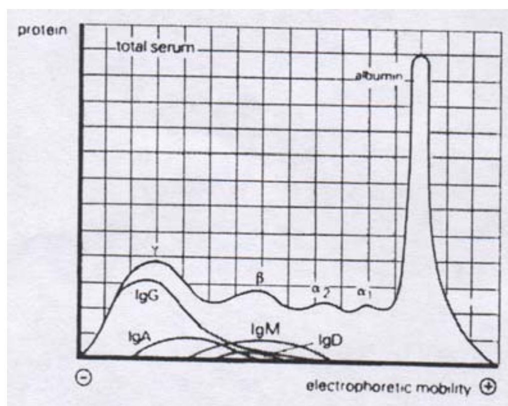
- **تقوی شریفترین عمل است.**
- **ذکر نعمتهای خدا شکر است .**
- **روزه سپر (آتش) است.**
- **کردار نیک خوش خوئی است .**
- **قناعت سرمایه تمام نشدنی است.**
- **خیانت موجب فقر است.**
- **خواب صبح مانع روزی است.**
- **آفت علم فراموشی است.**
- **آفت سخن دروغ است.**
- **سرآمد حکمتها ترس از خدا است.**
- **نماز نور مؤمن است.**
- **تحصیل علم بر هر مسلمان واجب است.**
- **علمی که سود ندهد چون گنجی است که خرج نشود.**

فصل دو

آنتی بادی ،انتی کر ،ایمونوگلبولین پادتن ،

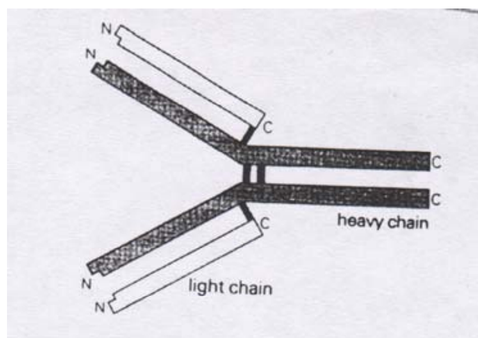
آنتی بادی –آنتی کر- ایمونوگلبولین- پادتن

پروتئینهائی که می توانند بطور اختصاصی به آنتی ژن متصل شوند، آنتی بادی(به انگلیسی)، آنتی کر(به فرانسه) یا پادتن (به فارسی) می خوانند. این دسته پروتئینها که دارای فعالیت آنتی بادی هستند بنام ایموگلبولین (Immunoglobulin=Ig) نیز نامیده می شوند، زیرا نقش مهمی در ایمنی بدن دارند و جزء پروتئین های کروی یا گلبولین ها هستند. از آنجائی که اکثر ایمونوگلبولینهای سرم در هنگام الکتروفورز در منطقهٔ گاما قرار می گیرند، بنابراین در قدیم به ایمونوگلبولینها،« گاماگلبولین» می گفتند که این نام هنوز هم گاهی بکار می رود (شکل ۱-۲). ایمونوگلبولینها در حقیقت گلیکوپروتئینهائی هستند که از ۸۲ تا ۹۶ درصد پلی پپتید و بر حسب نوع ایمونوگلبولین بین ۴ تا ۱۸ درصد قند تشکیل یافته اند. ایمونوگلبولینها در سرم خون و مایعات بافتی تمام پستانداران یافت می شوند و حدود بیست درصد پروتئینهای پلاسما را در انسان شامل می شوند.



شکل ۱-۲: منحنی الکتروفورز سرم طبیعی انسان

ایمونوگلبولینها متنوع هستند ولی واحد ساختمانی (Subunit) در تمام آنها یکسان و شبیه حروف (T و Y) از دو زنجیرهٔ یکسان پلی پپتیدی بلند یا سنگین (Heavy (H) chain) و دو زنجیرهٔ یکسان پلی پپتیدی کوتاه یا سبک (Light (L) chain) درست شده اند (شکل ۲-۲). ایمونوگلبولینها براساس ساختمان اولیه ردیف اسیدهای آمینه زنجیرهٔ سنگین و همچنین اختلافات سرولوژیک آنها، به پنج دسته یا کلاس (Class) یا آیزوتیپ (Isotype) تقسیم می شوند. برهمین اساس ایمونوگلبولینها را IgG، IgA، IgM، IgD و IgE و زنجیرهٔ سنگین آنها را بترتیب گاما (γ) ، آلفا (α)، میو (μ)، دلتا (δ) و اپسیلون(ε) نامگذاری کرده اند. زنجیرهٔ گامای انسان دارای چهار زیرکلاس γ_1، γ_2،γ_3 و γ_4 و زنجیرهٔ آلفا دارای دو زیرکلاس α_1و α_2 می باشند. زنجیره های سبک تمام ایمونوگلبولینها نیز بر همین اساس به دو نوع کاپا (κ) و لامبدا (λ) تقسیم شده اند. باید دانست که زنجیره های سبک در هر مولکول ایمونوگلبولین همگی از یک نوع کاپا یا لامبدا می باشند. در سرم یک انسان سالم ۶۵ درصد زنجیره های سبک از نوع کاپا و ۳۵ درصد آن از نوع لامبدا می باشد.



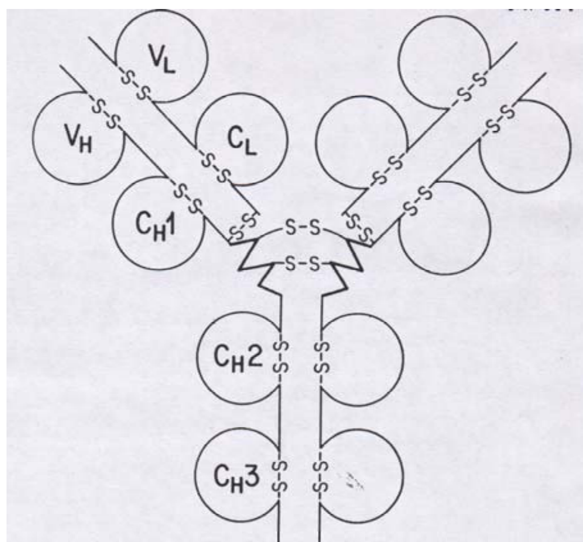
شکل ۲-۲: واحد ساختمانی ایمونوگلبولین

ساختمان اولیه ایمونوگلبولینها (Primary Structure of Immunoglobulins)

زنجیره های پلی پپتیدی سنگین و سبک مولکولهای ایمونوگلبولین بصورت حلقه هائی در مناطقی بنام حـوزه(Domain)بـر روی خود بطورفشرده و کروی مانند (Golbular) چین خورده اند بطوری که این حوزه ها بوسیله قطعات کوتاه اسیدهای آمینه از یکدیگر مجزا شده اند.یکطرف این زنجیره هـا کـه بـه عامـل آمـین (NH^{+}_{3}) اسـید آمینـه خـتم مـی شـوند بنـام ازت انتهـائی (N-Terminal) و طرف دیگر که به عامـل کربوکـسیل(COO^{-}) منتهـی میـشوند بنـام کـربن انتهـائی (C-Terminal) نامگذاری شده است. زنجیره های سنگین و سبک مولکول ایمونوگلبولین بوسـیله پیونـدهای اشـتراکی(Covalence) دارای دو عامل سولفیدی(Interchain S-S bonds) و همچنین پیوندهای غیراشتراکی به یکدیگرمحکم متـصل میباشـند. پیونـدهای دوگانهٔ سولفیدی (Intrachain) بعلاوه تشکیل حلقه های پپتیدی (Loop) در هر حوزه (Domain) مولکول ایمونوگلبولین را میدهند.حوزه های پپتیدی زنجیره های سنگین وسبک که درناحیه ازت انتهائی واقع شده اند و در ارتباط و یا تماس مـستقیم بـا آنتی ژن هستند،مناطق متغیر(Variable regions) یا V نامگذاری شده اند. علت این نام اینـست کـه منـاطقی از اسـیدهای آمینه این حوزه ها درمولکول ایمونوگلبولین ثابت نیستند و برای هرآنتی ژن متغیر میباشند.این مناطق بسیارکوچک پپتیـدی درایـن حوزه را که اسیدهای آمینه آن ثابت نیـستنددراصطلاح منـاطق بـسیارمتغیر((Hypervariable regions(HV) یـا منـاطق مکمل (Complementarity determining region (CDR) می گویند.

بوسیله روش کریستالوگرافی یا اشعه ایکس نشان داده اند که این مناطق بسیار متغیر در تماس مستقیم با آنتـی ژن هـستند.از آنجائی که هر واحد ساختمانی (Subunit) مولکولهای ایمونوگلبولین از دو زنجیرهٔ سنگین و دو زنجیرهٔ سبک درست شده اسـت، بنابراین هر واحد دارای دو حوزهٔ متغیر در زنجیره های سنگین (V_H) و دو حوزهٔ متغیر در زنجیره های سبک (V_L) که هر جفـت V_Hو V_L روبروی هم قرار دارند (شکل شماره ۳-۲) . از طرف دیگر ، اسیدهای آمینه سایر حوزه های مولکولهای ایمونوگلبـولین کمتر متغیر و نسبتاً ثابت هستند و به همین دلیل آنها را مناطق ثابت (Constant regions) یا C می گویند. تعداد حوزه هـای این مناطق در زنجیره سنگین هر واحـد سـاختمانی مولکولهـای IgG، IgA و IgD سـه جفـت ودر مولکولهـای IgM و IgE چهارجفت که هر حوزه را بصورت CH_1، CH_2، CH_3 و CH_4 نشان می دهند. حوزه های ثابت(C) در زنجیره های سبک کاپا و لامبدای هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین یک جفت می باشد که هر کدام را بصورت C_L نشان می دهند. در هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین حوزه ثابت C_{H1} در مقابل C_L قرار دارد ولی بقیه حوزه های زنجیرهٔ سنگین، قرینهٔ یکدیگر قرار گرفته اند. محلـی را که ناحیه متغیر(V) به ناحیه ثابت(C) متصل میشود منطقهٔ کلید(Switch region) میگویند.هر حلقه پلی پپتیدی (Loop) زنجیره های سنگین و یا سبک از ۶۰ تا ۷۰ اسید آمینه و هر حوزه (Domain) از حدود ۱۱۰ اسید آمینه تشکیل شده است.

تشابه ساختمانی بین مولکولهای ایمونوگلبولین وهمچنین گیرنده های آنتی ژن در سطح T-cells، کلاس۱و ۲ آنتی ژنهـای اصلی سازگاری نسجی(MHC) وهمچنین بسیاری ازمولکولهای چسبنده وگیرنده های سطحی سـلولهای سیـستم ایمنـی وجـود دارد. ساختمان این مولکولها، همگی از به هم پیوستن اسیدهای آمینه بصورت حلقه هایی مانند ایمونوگلبولین تشکیل شـده اسـت . بنابراین این دسته پروتئینها را بنام خانوادهٔ ابر ژن ایمونوگلبولین (Ig-Supergene family) نامگذاری کرده اند.



شکل ۳-۲: ساختمان مولکولی ردیف اسیدهای آمینه ایمونوگلبولین

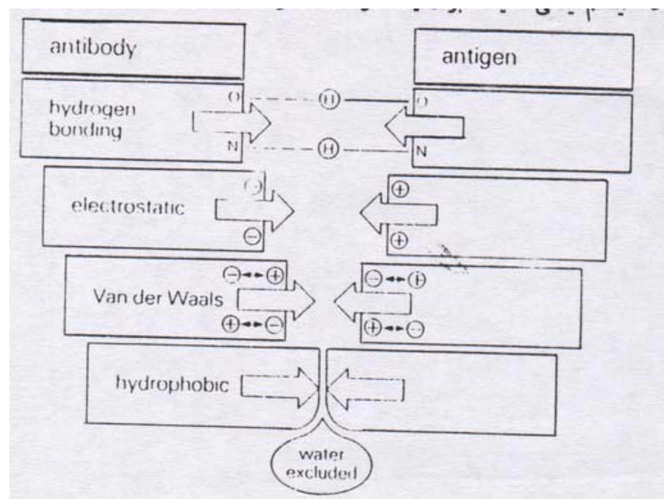
حوزه های متغیر زنجیره های سنگین و سبک مولکول آنتی بادی، روبروی یکدیگر حفره یا شکافی (Pocket) را درست مـی کنند که قالبی برای یک اپی توپ آنتی ژن است. گنجایش این حفره به اندازه یک اولیگوساکارید ۶ تا ۷ قندی و یا پپتیدی از ۴ تـا ۷ اسید آمینه می باشد. مناطق بسیار متغیر یا مکمل (CDR) در زنجیرهٔ سنگین و سبک بنحوی روبروی یکدیگر قـرار دارنـد کـه کاملاً در تماس مستقیم با آنتی ژن هستند و یک اپی توپ را در بر می گیرند. بعلاوه شکل فـضائی کـروی ماننـد (Globular) مولکول ایمونوگلبولین و چین خوردگیهای فشرده حوزه ها در بوجود آمدن این حفره کمـک مـی کننـد. از آنجـائی کـه هـر واحـد ساختمانی مولکول آنتی بادی از دو زنجیـرهٔ سنگین و دو زنجیرهٔ سبک تشکیل شده، بنابراین تعـداد ایـن حفـره هـا (Antigen-combining sites) در هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین ، دو تا می باشد که هـر دو یکـسان و بـرای یـک اپـی تـوپ معـین اختصاصی (Specific) است. به این حفره ها در اصطلاح پاراتوپ (Paratope) نیز می گویندو مانند قفلی برای کلید آنتی ژن اختصاصی می باشند.چین خوردگیها وفشردگی زنجیره های پلی پپتیدی مولکول آنتی بادی در فاصله بین دو حـوزه کمتـر اسـت و بهمین علت حد فاصل بین حوزه ها حساسیت بیشتری نسبت به آنزیمهای هضم کننده دارند.

قدرت اتصال پاراتوپ به اپی توپ (Affinity)

قدرت اتصال یک پاراتوپ به اپی توپ آنتی ژن را در اصطلاح افینیتی Affinity (بمعنی وابستگی و کشش) و قدرت اتصال بین مولکولهای آنتی کر و آنتی ژن را در یک مجموعه ایمنی اصطلاحاً اویدیتی Avidity می گویند. قـدرت اتـصال Affinity به دو عامل زیر بستگی دارد:

۱- مکمل فضائی (Geometric complementarity): این عامل بستگی به شکل فضائی حفره پاراتوپ دارد که به آن فرضیهٔ قفل و کلید (lock and key) هم می گویند. بعبارت دیگر این حفره را می توان بمانند لباسی که سیستم ایمنی، خیاط، برای یک فرد، که آنتی ژن باشد، دوخته است، تشبیه کرد.

۲- اتصالات غیراشتراکی(Noncovalent interactions) : این اتصالات بین مولکـول آنتـی ژن و اسـیدهای آمینـه منطقهٔ پاراتوپ آنتی بادی، که در تماس مستقیم با آنتی ژن هستند برقرار است و شامل پیوندهای هیدروژنی، پیوندهای یونی بـین گروههـای مثبـت ومنفـی، نیـروی الکتریکـی وانـدروالس(Vander Waals) و پیونـدهای هیـدروفوبی (Hydrophobic) می باشند(شکل ۴-۲).



شکل ٤-۲: اتصالات غیر اشتراکی بین آنتی کر و آنتی ژن

فاصله بین حوزه های CH_1 و CH_2 زنجیره سنگین مولکولهای IgG، IgA و IgD بجز IgM و IgE ، ناحیه ایست که منطقه لولا(Hinge Region) نامیده می شود. این منطقه دارای اسیدهای آمینه سیستئین (Cysteine) است که در تـشکیل

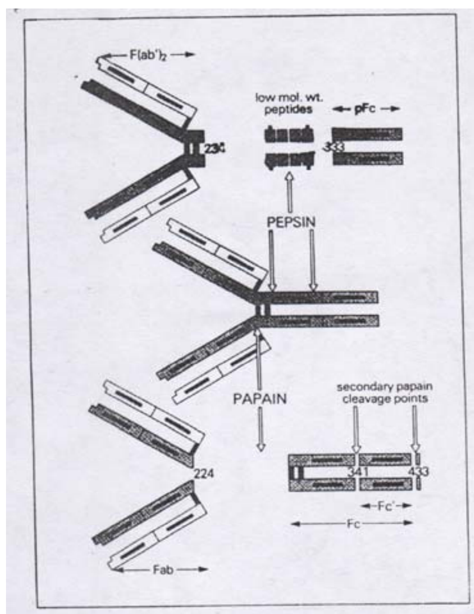
پیوندهای دوسولفیدی بین دو زنجیره سنگین شرکت دارند. همچنین دارای اسیدهای آمینه پرولین(Proline) می باشد که مانع تابیدن مولکول و ساختار کروی پروتئین در منطقهٔ لولا می شود. منطقه لولا در هر کلاس و زیر کلاس ایمونوگلبولین، از نظر تعداد اسیدهای آمینه، متفاوت است و قدرت مانور مولکول آنتی بادی، هنگام اتصال به آنتی ژن، مربوط به این ناحیه می باشد. این منطقه نسبت به آنزیمهای هضمی مانند پاپائین و پپسین بسیار حساس است.

در انتهای زنجیرهٔ سنگین میو، آلفا و دلتا، یک قطعهٔ پپتیدی اضافی (Tail) باحدود ۱۸ اسید آمینه وجود دارد که این قطعه در زنجیره های گاما و اپسیلون وجود ندارد.

تأثیر آنزیمها بر مولکول ایمونوگلبولین

اولین و بیشترین اطلاعاتی که درباره ساختمان ایمونوگلبولینها داریم از روی مطالعه بر روی مولکول IgG حاصل شده است. اولین بار پورتر(Porter) درسال۱۹۵۹ مولکول IgG را بوسیله آنزیم گیاهی پاپائین (Papain) در مجاورت سیستئین از ناحیهٔ لولا به سه قسمت تقسیم نمود. بنظر میرسد که سیستئین علاوه بر فعال کردن پاپائین، بعضی پیوندهای دوگانه سولفیدی را بین دو زنجیرهٔ سنگین شکسته و احیاء می کند. این محقق یک قسمت مولکول آنتی بادی که خاصیت اتصال به آنتی ژن را دارد و از دو قطعهٔ قرینهٔ یکدیگر تشکیل میشود قطعهٔ متصل شونده به آنتی ژن (Fragment of antigen binding) یا Fab نامید و قسمت دیگر که به آسانی به صورت کریستال درمیآید قطعهٔ کریستالیزه شونده(Fragment of crystallizable)یاFc نامگذاری کرد.هر قطعهFab شامل یک زنجیره سبک و نیمی از زنجیرهٔ سنگین بنام(Fd (Fragment of difficult میباشد که بوسیله پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بهم متصلند و می تواند به یک اپی توپ آنتی ژن متصل شود. قطعه Fc نیمی دیگر از زنجیرهٔ سنگین و شامل دو قطعهٔ پلی پپتیدی است که بوسیله پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بهم متصلند. خواص بیولوژیکی مولکول آنتی بادی مربوط به قطعه Fc آن می باشد.

پورتر همچنین مولکول IgG را تحت تأثیر آنزیم پپسین (Pepsin) قرار داد. این آنزیم در قسمت پائینتری از تأثیر آنزیم پاپائین در منطقهٔ لولا روی زنجیرهٔ سنگین اثر کرده و آنرا می شکند. در این حالت طول زنجیرهٔ Fd کمی بزرگتر است و دو قطعهٔ Fab بوسیله پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بهم متصلند و آنرا بصورت $F(ab^{/})_2$ نشان می دهند. در نتیجه تاثیر پپسین بر روی مولکول IgG، دو قطعهٔ پلی پپتیدی مولکول Fc دیگر بهم متصل نیستند و بصورت قطعات کوچک پپتیدی و مجزا جدا می شوند (شکل ۵-۲). مولکولهای $F(ab^{/})_2$ دارای ضریب رسوب برابر 5S و بعلاوه می توانند واکنشهای سرولوژی مانند آگلوتی ناسیون را انجام دهند ولی مولکولهای Fab اگر چه به آنتی ژن متصل می شوند ولی قادر به انجام این واکنشها نیستند، زیرا که فقط یک ظرفیت دارند و نمی توانند بین مولکولهای آنتی ژن ارتباط و شبکه برقرار نمایند.



شکل ۵-۲ : تاثیر آنزیمهای پاپائین و پپسین روی مولکول IgG1 .

خواص بیولوژیکی قطعهٔ Fc مولکول های ایمونوگلبولین

۱- فعال کردن کمپلمان از راه کلاسیک(Activation Classical Complement pathway): اولین جزء کمپلمان در سیستم کلاسیک C_{1q} دارای شش گیرنده برای حوزه C_{H2} ناحیه Fc مولکول IgG است. برای فعال شدن اولین جزء کمپلمان، کمپلکس آنتی بادی با آنتی ژن و یا پلیمرآنتی بادی لازم است،زیرا که مولکول IgG بتنهائی و بصورت منومر قادر به این کار نمی باشد(جدول شماره ۱-۲).

از بین پنج کلاس ایمونوگلبولین فقط IgM، IgG_1، IgG_2 و IgG_3 بجز IgG_4 قادرند که از راه کلاسیک پروتئینهای سیستم کمپلمان را فعال نمایند.اگر چه این خاصیت در از بین بردن میکروارگانیسم ها و بعضی از اعمال بیولوژیکی به نفع میزبان است ولی در مواردی که کمپلمان زیادی فعال شود، ایجاد صدمات بافتی تیپ دو و سه ازدیاد حساسیت میکند.

۲- عبور از پلاسنتا یا جفت : از بین پنج کلاس ایمونوگلبولین فقط IgG قادر است از پلاسنتا عبور کند و وارد خون جنین شود. این خاصیت IgG در انتقال ایمنی از مادر به نوزاد بسیار مهم است. از طرف دیگر، در مواردی می تواند به جنین نیز صدمه بزند. مانند ناسازگاری گروه خونی سیستم Rh که سبب بروز بیماری اریتروبلاستوز جنینی می گردد.

۳- اتصال به گیرنده های Fc در سطح سلولها:خاصیت اتصال ناحیه Fc ایمونوگلبولینها به سطح سلولها، در بعضی از موارد به نفع میزبان است مانند عمل اوپسونیزاسیون در بیگانه خوارها توسط IgG و در موارد دیگر بضرر میزبان است، مانند اتصال IgE به سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل در بیماریهای آلرژی آتوپیک که سبب ترشح هیستامین می شود.

جدول ۱-۲: خصوصیات عمده بیولوژیکی ایمونوگلبولینها

Properties of human immunoglobulins

Immunoglobulin	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA	IgD	IgE
Complement fixation	++	+	+++	−	+++	−	−	−
Placental transfer	+	±	+	+	−	−	−	−
Reactivity with Staphylococcal protein A	+	+	−	+	−	−	−	−

ایمونوگلبولین « جی » Immunoglobulin (Ig) G

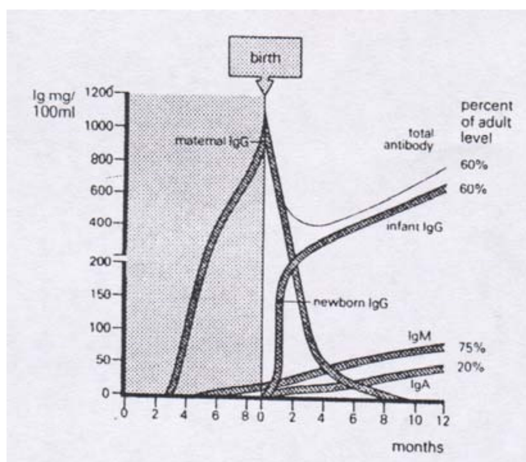
بیشترین مقدار ایمونوگلبولین بدن IgG می باشد و حدود ۵۰ تا ۷۵ درصد کل ایمونوگلبولینها را تشکیل می دهد. مقدار طبیعی IgG در یک شخص بالغ حدود ۱۲۵۰ میلی گرم در هر یک صد میلی لیتر سرم است. وزن مولکولی IgG حدود ۱۵۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب (Sedimentation coefficient) یا واحد سودبرگ (Svedberg unit) آن حدود 7S است. ساختمان مولکولی این ایمونوگلبولین از دو زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا و دو زنجیرهٔ سنگین گاما درست شده است. براساس تفاوتهائی که در زنجیرهٔ سنگین IgG دیده شده است، در انسان به چهار زیر کلاس IgG_1، IgG_2، IgG_3 و IgG_4 تقسیم شده است که زنجیرهٔ سنگین آنها را بترتیب γ_1،γ_2، γ_3 و γ_4 می گویند .

خصوصیات بیولوژیکی ایمونوگلبولین ها در جدول شماره (۱–۲) نشان داده شده است. به نظر میرسد که درصد مقدار هر یک از زیرکلاسهای IgG در افراد مختلف اندکی متفاوت است و سنتز هر کدام تحت کنترل ساختمان ژنتیکی فرد می باشد. مقدار درصد زیرکلاسهای IgG نسبت به کل آن به قرار زیر است:

IgG_1	۶۰–۷۰ درصد
IgG_2	۱۴–۲۸ درصد
IgG_3	۴–۸ درصد
IgG_4	۰/۷ –۴ درصد

نیمه عمر IgG_1، IgG_2 و IgG_4 حدود ۲۱ تا ۲۳ روز و IgG_3 حدود ۷ تا ۹ روز در افراد سالم می باشد. در بیماران مبتلا به کاهش یا نقص گاماگلبولین، نیمه عمر IgG افزایش یافته و به حدود ۳۵ تا ۴۰ روز و برعکس در بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل کاهش می یابد و به حدود ۱۸ روز تنزل می یابد، بنابراین نیمه عمر IgG با مقدار آن در خون، نسبت عکس دارد.

تولید IgG برضد یک آنتی ژن، معمولاً از هر چهار زیرکلاس IgG به نسبت طبیعی آنها میباشد ولی گاهی در موارد پاتولوژیک یکی از زیرکلاسها زیادتر سنتز می شود. بطور مثال آنتی بادی بر علیه فاکتورهای انعقادی که بطور ناگهانی ممکن است در سرم پیدا شود بیشتر از زیرکلاس IgG_4 ، آنتی بادی بر ضد هسته بیشتر از زیرکلاس IgG_1 و IgG_3 و آنتی بادی بر ضد بعضی از قندها مانند دکستران IgG_2 می باشد. نوزادان پس از تولد، اولین آنتی بادی که بطور طبیعی در سرمشان می باشد، IgG مادری (Maternal) است که از پلاسنتا عبور کرده و مقدارش برابر IgG مادر میباشد. مقدار این آنتی بادی بسرعت کاهش می یابد چون نیمه عمر آن حدود ۲۳ روز است، ولی پس از آن بتدریج سیستم ایمنی نوزاد شروع به ساختن آنتی بادی خواهد کرد. در شکل (۶–۲) تغییرات مقادیر مختلف ایمونوگلبولینها را از قبل از تولد تا دوران کودکی نشان می دهد. از بین زیرکلاسهای این ایمونوگلبولین، IgG_4 قدرت فعال کردن کمپلمان را ندارد ولی IgG_3 از همه زیرکلاسها پرقدرت تر و بتدریج IgG_1 و IgG_2 ضعیفتر می شوند.



شکل ٦–۲: مقادیر ایمونوگلبولین های سرم جنین و نوزاد

آنتی بادی IgG علاوه بر سرم در ترشحات داخلی بدن مانند مایع نخاعی، مایع داخل حفره چشم، مایع آمنیوتیک، مایع سینوویال، مایع جنب و مایع صفاق نیز بیشترین است. مقدار آنتی بادی IgG در دوره نقاهت بیماریها، بیماریهای مزمن، التهابات، بیماریهای کبدی و همچنین در واکنشهای ایمنی بدن بعد از IgM در سرم مقدارش بالا می رود. افزایش IgG اختصاصی علیه یک آنتی ژن بدون وجود IgM، دلالت بر مصونیت قبلی می باشد. به عنوان نمونه اگر مادر بارداری با بیمار سرخجه ای تماس داشته باشد و در مدت یک هفته آزمایش سرخجه نماید، وجود IgG ضد سرخجه در سرم این مادر، دلالت بر مصونیت قبلی بر علیه این ویروس است و جای نگرانی نیست.

کاهش مقدار IgG توتال و زیر کلاسهای آن به طور ژنتیکی یا اکتسابی، سبب بروز عفونتهای مکرر چرکی و ویروسی می شود.

کاهش IgG و سایر کلاسهای ایمونوگلبولین درسرم، ممکن است به دلیل نقص در سنتز یک یا چند کلاس ایمونوگلبولین صورت گیرد، یا به دلیل از دست رفتن پروتئینهای خون باشد.

بهترین فرصتی که شیطان با تو خلوت می کند، زمانی است که جامه نخوت و تکبر پوشی و از نفس خویش خرسند و شاداب گردی. پس مبادا که در مدت عمر بهر وضعیت که می گذرانی ، خود را موجودی برتر و بالاتر نشناسی .

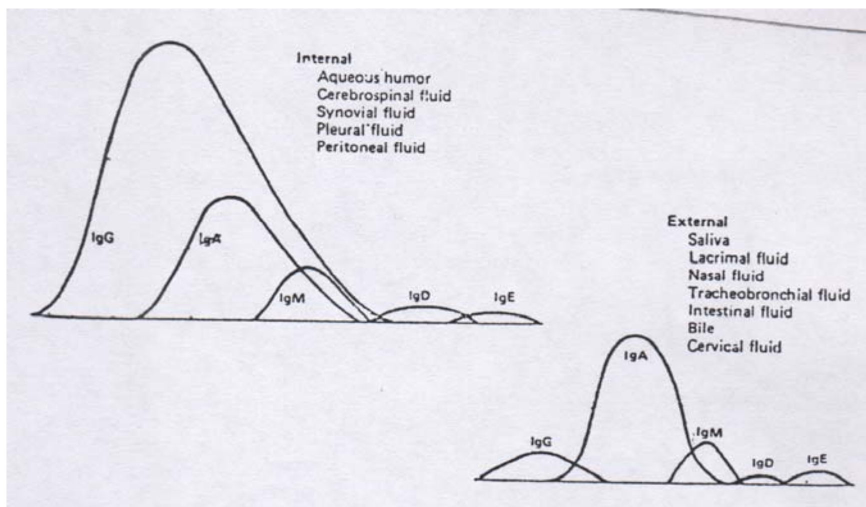
حضرت علی (ع)

ایمونوگلبولین « اَ » Immunoglobulin (Ig) A

مولکولهای IgA بصورت منومر در سرم به وزن مولکولی حدود ۱۶۰۰۰۰ دالتون می باشد. ساختمان مولکولی آن از دو زنجیرهٔ سنگین آلفا و دو زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. پلیمرهای IgA در ترشحات خارجی بدن میباشند و بمقدار بیشتری از دو و کمتری از سه وچهار مولکول تشکیل شده اند.حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را IgA تـشکیل میدهـد و بعد از IgG بیشترین مقدار را در سرم شامل می شود. اگر چه بیشترین ایمونوگلبولین سرم و ترشحات داخلی بدن IgG است ولی بیشترین ایمونوگلبولینی که در شبانه روز تولید می شود، IgA می باشد. مقدار این ایمونوگلبولین در افراد بالغ در هر یکـصد میلـی متر سرم حدود ۲۵۰ میلی گرم و نیمه عمر آن شش تا هفت روز می باشد.

براساس ساختمان زنجیرهٔ سنگین آلفا ، دو زیرکلاس IgA_1 و IgA_2 در انسان یافت شده است. زیر کلاس IgA_2 براسـاس نشانه های ژنتیکی به دو دسته $IgA_2m(1)$ و $IgA_2m(2)$ تقسیم می شود. یکی از تفاوتهای اساسی مولکول $IgA_2m(1)$ با سایر کلاسهای ایمونوگلبولین در اینست که این مولکول پیوند دوگانهٔ سولفیدی بین زنجیرهٔ سنگین و سبک ندارد و بجای آن، پیوند دوگانهٔ سولفیدی بین دو زنجیرهٔ سبک دارد. بنابراین زنجیره های سبک و سنگین فقط توسط اتصالات غیراشتراکی در این مولکول به یکدیگر متصلند.

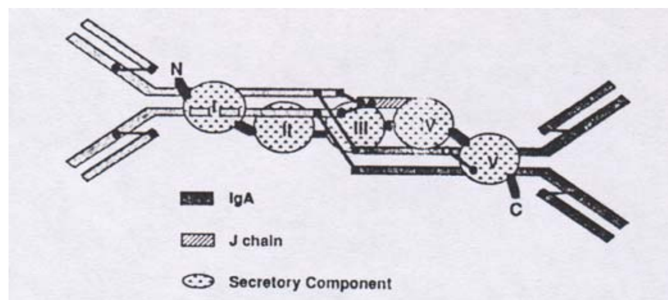
IgA ترشحی (Secretory (S) IgA) : همانطوری که IgG بیشترین مقدار ایمونوگلبولین سرم و ترشحات داخلی بدن را تشکیل می دهد، SIgA بالاترین مقدار، در ترشحات خارجی بدن می باشـد. در شـکل (۷-۲) نـسبت مقـدار کلاسـهای مختلـف ایمونوگلبولین؛ در ترشحات داخلی و خارجی بدن مقایسه شده اند. مقدار ایمونوگلبولین SIgA در مایعات اشک، بینی، بـزاق، نـای، برونشها، کلستروم، شیر،عرق بدن، روده کوچک، صفرا، ادرار، ترشحات واژن و پروستات بیشتر از سایر کلاسها می باشد. بنظـر مـی رسد نقش اساسی وجود مقدار زیاد SIgA در ترشحات خارجی بدن بخاطر ممانعت از هجوم میکرواورگانیسمها و عوامل خارجی به داخل بدن از طریق مخاط می باشد که به آن « دفع ایمنی» (Immune exclusion) می گویند.



شکل ۷-۲: نسبت ایمونوگلبولین ها در ترشحات داخلی و خارجی بدن.

ساختمان مولکولی IgA ترشحی : بیشتر SIgA در ترشحات خارجی بدن از دو مولکول منومر Dimer IgA درست شده کـــه دارای دو قطعـــه گلیکوپپتیـــدی اضـــافی بنـــام زنجیـــره اتـــصال (J-Chain)Joining و قطعـــه ترشـــحی (Secretory component=SC) می باشد. زنجیره های سنگین یک مولکول SIgA همگی آلفا و زنجیره های سبک آنها تماماً کاپا یا لامبدا می باشند. زنجیرهٔ اتصال در این مولکول اگر چه کاملاً مانند IgM نیست ولی شبیه به آن است. زنجیره اتصال

و قطعه ترشحی بوسیلهٔ پیوندهای اشتراکی دوگانهٔ سولفیدی و غیراشتراکی به مولکول متصل شده اند. قطعه ترشحی مانند فنری اطراف منطقهٔ Fc در مولکول SIgA را بشکل استوانه دور زده و آن را در بر می گیرد. وزن مولکولی SIgA دایمر، ۳۹۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن ۱۱S می باشد (شکل ۸-۲).



شکل ۸-۲: ساختمان مولکول IgA ترشحی.دو مولکول منومر IgA به همراه زنجیرهٔ اتصال و قطعهٔ ترشحی، تشکیل IgA ترشحی را می دهند. دو انتهای کربوکسیل زنجیره های آلفای دو مولکول IgA بوسیلهٔ پیوندهای دوسولفیدی به دو انتهای زنجیرهٔ آلفا، به یک مولکول IgA متصل است. قطعهٔ ترشحی از ۵ حوزه (Domain) تشکیل شده است.

نقش بیولوژیکی قطعه ترشحی : شواهد موجود نشان می دهد که کار قطعه ترشحی حفاظت مولکولهای پلی مر IgA از تاثیر آنزیمهای هضم کننده در ترشحات خارجی بدن مانند دستگاه گوارش و آنزیمهای مترشحه از باکتریهای مستقر در مخاط بدن می باشد. کار دیگر قطعه ترشحی، حفاظت و تثبیت ساختمان مولکولی زیر کلاس $SIgA_2m(1)$ در ترشحات خارجی بدن می باشد، زیرا که این ایمونوگلبولین فاقد پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بین زنجیرهٔ سنگین و سبک است و بدون قطعه ترشحی براحتی توسط آنزیمهای هضم کننده تجزیه میشود.

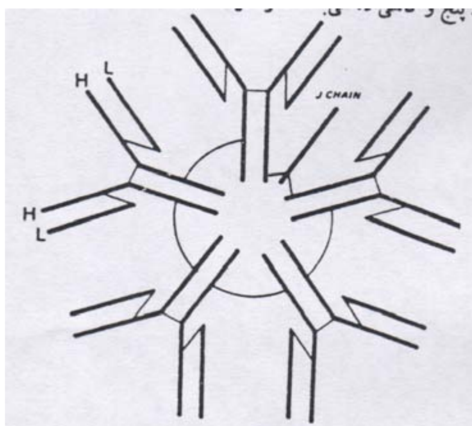
تحقیقات نشان داده است که بعضی از باکتریهای بیماریزا در سطح مخاط، آنزیمی بنام «پروتئاز A» را ترشح می کنند که بطور اختصاصی بر روی پیوندهای ناحیه لولای مولکول IgA_1 اثر کرده و آن را تجزیه می کند. این پیوندها در مولکول IgA_2 وجود ندارد و در نتیجه بنظر می رسد که این آنزیم بر روی این مولکول اثر نداشته باشد. از نمونه باکتریهایی که این آنزیم را ترشح می کنند میکروب عامل سوزاک (Neisseria gonorrhoeae) ، استرپتوکوک سانگویس (S.sanguis) عامل پوسیدگی دندانها، میکروبهای عامل ذات الریه (Haemophilus influenzae ،Strp.pneumoniae) و میکروب عامل منژیت (N.meningitidis) را می توان نام برد. احتمالاً علت هجوم این میکروبها به مخاط بدن علی رغم وجود آنتی بادی SIgA، در سطح مخاط، وجود همین آنزیم باشد. بعلاوه وجود نسبت کمتر IgA_1 به IgA_2 در ترشحات در مقایسه با سرم، ممکن است بدلیل وجود همین میکروبها در ترشحات باشد که مقداری از IgA_1 را تجزیه میکنند.

- **نومید مباش، زیرا آفریدگار جهان مصلحت همه را از همه بهتر می داند. صلاح زندگی تو آن بود که حاجت تو دیرتر برآورده شود.**
- **هرچه عشق است گناه نیست و هر عاشقی سزاوار ملامت نباشد.**
- **آنچنان کن که همی خواهی و اگر بدلخواه نیائی ، بهرچه پیش آید خوش باش.**

حضرت علی (ع)

ایمونوگلبولین « ام » Immunoglobulin (Ig) M

مولکول IgM بزرگترین ایمونوگلبولین بدن است کـه وزن مولکـولی آن حـدود ۹۷۰۰۰۰ دالتـون و ضـریب رسـوب آن۱۹S می باشد.حدود ده درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را IgM تشکیل می دهد. این ایمونوگلبولین، دارای نامهای ۱۹S گامـاگلبولین و گاماماکروگلبولین می باشد. هر مولکول IgM متشکل از ۵ واحد ساختمانی منومر کاملاً شبیه بهم می باشد که هر کدام به وزن مولکولی حدود ۱۸۰۰۰۰ دالتون است. بنابراین هر مولکول IgM از ده زنجیرهٔ سنگین بنام میو (μ) و ده زنجیـرهٔ سـبک کاپـا یـا لامبدا تشکیل شده است. این پنج واحد ساختمانی باهم حلقه ای را بوجود می آورند که بوسیلهٔ پیونـدهای دوگانـهٔ سـولفیدی بـین زنجیره های سنگین بهم متصلند و تشکیل یک واحد پنج تائی (Pentamer) را می دهنـد. مولکـول IgM بعـلاوه دارای یـک زنجیرهٔ پلی پپتیدی اضافی بنام زنجیرهٔ اتصال (Joining chain) یا (J-chain) می باشد (شکل ۹-۲).



شکل ۹-۲: ساختمان مولکول IgM .

اخیراً نوعی IgM در انسان و موش کشف شده که توسط B-cell سنتز می شود و از ۶ واحد ساختمانی تشکیل یافتـه و آنـرا هگزامر Hexamer IgM نامگذاری نموده اند. ظاهراً این نوع IgM فاقد زنجیرهٔ اتصال (J-chain) می باشد و قـدرت آن در فعال کردن پروتئینهای راه کلاسیک سیستم کمپلمان، ۲۰ برابر IgM پنتامر می باشد.

مولکول پنتامر IgM نسبت به مواد احیاء کننده مانند ۲– مرکاپتواتانل(2-ME) از IgG حساسیت بیشتری دارد و در غلظت معینی از این ماده تجزیه شده و قدرت تشکیل کمپلکس با آنتی ژن را از دست می دهد. از این خاصیت بـرای جداسـازی IgM از IgG در آزمایشات سرولوژی استفاده می شـودماننـد آزمـایش 2ME-Wright بـرای تـشخیص بیمـاری تـب مالـت مـزمن. مولکولهای IgM در ترشحات علاوه بر زنجیرهٔ اتصال دارای قطعه ترشحی نیز می باشد که مانند SIgA ترشحی تولید می شود.

مقدار طبیعی IgM در یک شخص بالغ حدود یکصد میلی گرم در هر یکصد میلی لیتر سرم و نیمـه عمـر آن حـدود پـنج روز می باشد. زنجیرهٔ اتصال (J-chain) فقط در مولکولهای پنتامر IgM و پلیمر IgA، وجود دارد. وزن مولکولی این گلیکوپروتئین حدود ۱۵۰۰۰ دالتون و توسط پلاسموسیتهائی که IgM یا IgA پلیمر را درست مـی کننـد سـاخته شـده و قبـل از خـارج شـدن مولکول از سلول به آن متصل می شود. زنجیرهٔ اتصال بوسیلهٔ پیوندهای اشتراکی دوگانهٔ سولفیدی، و همچنـین غیـر اشـتراکی بـه ناحیه Fc مولکول IgM متصل است. بنظر می رسد زنجیرهٔ اتصال، پلیمریزاسیون مولکول را تسهیل کرده و سـاختمان مولکـولی ایمونوگلبولین را تثبیت می کند. اگر چه ظاهراً زنجیرهٔ اتصال برای پلیمر شدن IgA و IgM لازم اسـت ولـی ایمونوگلبولینهـای پلیمر در بعضی آبزیان و IgM هگزامر در انسان فاقد زنجیرهٔ اتصال است.

اولین آنتی بادی که برعلیه هر آنتی ژن در بدن ساخته میشود IgM است، بنابراین انـدازه گیـری IgM در بیماریهـا اهمیـت بسیار دارد، زیرا افزایش و یا ظهور IgM اختصاصی در سرم دلالت بر یک بیماری تازه می کند.

ایمونوگلبولین IgM از جفت یا پلاسنتا عبور نمی کند و بطور طبیعی معمولاً پنج روز پس از تولد در سرم نوزاد قابل اندازه گیری می باشد. مقدار IgM خون بند ناف نوزادانی که با عفونتهای مادرزادی متولد می شوند افزایش قابل ملاحظه ای در مقایسه با خون نوزادان طبیعی دارد. مقدار طبیعی IgM خون بند ناف نوزاد طبیعی در حدود ۱۶ میلی گرم در هر صد میلی لیتر سرم است که بین ۱۳ تا ۲۲ میلی گرم نوسان دارد. اگر مقدار IgM خون بند ناف نوزادی از این مقادیر بیشتر باشد، باید احتمال وجود یک عفونت داخل رحمی نوزاد را مطرح کرد. عفونتهائی که از مادر به جنین منتقل می شوند بنام سندرم تورچ (Torch Syndrome) خوانده می شوند. کلمه تورچ از حروف اول کلمات زیر درست شده است : توکسوپلاسما (Toxoplasma)، سرخجه (Rubella)، ویروس سیتومگال (Cytomegalovirus) ، هرپس (Herpes) و سایر (Others) عفونتهای ویروسی و همچنین سیفیلیس و لیستریا. اگر در سرم نوزاد فقط IgG برضد یکی از عفونتهای بالا دیده شود، نوزاد سالم است و این آنتی بادی IgG مادری است که از پلاسنتا عبور کرده است ولی در صورتی که علاوه بر IgG ، آنتی بادی IgM و یا IgA نیز بر ضد عفونت دیده شود نوزاد مبتلا می باشد. ایمونوگلبولین IgM و IgA از جفت عبور نمی کنند و جنین در صورت تماس با آنتی ژن، می تواند این دو ایمونوگلبولین را تولید کند.

ایمونوگلبولین « دی » Immunoglobulin (Ig) D

اولین بار در سال ۱۹۶۵ ایمونوگلبولین کلاس IgD توسط Rowe and Fahey از سرم مبتلا به میلوما کشف شد. مقدار این ایمونوگلبولین در سرم بسیار کم و حدود ۰/۲ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را تشکیل می دهد. جدا کردن و مطالعه ساختمان مولکولی IgD از سرم طبیعی بسیار مشکل است زیرا اولاً– مقدار طبیعی آن در سرم بسیار کم است. ثانیاً این گلیکوپروتئین نسبت به آنزیم پلاسمین که هنگام انعقاد خون بوجود می آید بسیار حساس است، ثالثاً مولکولهای این ایمونوگلبولین هنگام جداسازی و خالص کردن، بهم چسبیده و بصورت متراکم (Aggregation) در می آیند، رابعاً IgD مانند IgE نسبت به حرارت، اسید و مواد احیاء کننده در مقایسه با سایر کلاسهای ایمونوگلبولین بسیار حساستر است.

مولکولهای IgD بصورت منومر از دو زنجیرهٔ سنگین دلتا و دو زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. وزن مولکولی آن حدود ۲۰۰۰۰۰–۱۷۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن ۷–۸S می باشد . مقدار طبیعی IgD در سرم افراد بالغ متفاوت است:

حدود ۷۰ درصد 20-50 µ g IgD/ml حدود ۱۵ درصد کمتر از 3µ g IgD/ml و حدود ۱۵ درصد 100-400 µ g IgD/ml یا بیشتر دارند. تاکنون علت این تفاوت در مقدار IgD سرم افراد طبیعی و اهمیت بیولوژیکی آن شناخته نشده است. نیمه عمر IgD حدود سه روز در سرم است. مولکولهای IgD بصورت کمپلکس با آنتی ژن و یا بصورت متراکم قادر به فعال کردن سیستم کمپلمان از طریق کلاسیک نمی باشند.در سطح سلولهای لمفوسیت B بالغ مولکولهای IgD و منومر IgM (7S IgM) بعنوان گیرنده آنتی ژن می باشند.

ایمونوگلبولین « ئی » Immunoglobulin (Ig) E

تاریخچه:

پس از کشف پادزهر دیفتری و کزاز توسط فون بهرینگ(Von Behring)و کیتاساتو (Kitasato) در سال ۱۸۹۰ در موسسه کخ برلین و نجات مبتلایان به این بیماریها از مرگ حتمی، در سال ۱۹۰۲ پورتیه (portier) و ریشه (Richet) برای تهیه پادزهر بر ضد سم شقایق دریائی (Sea Anemone)، مقدار بسیار جزئی از سم این گیاه را بدفعات متعدد به سگ تزریق نمودند. این محققین متوجه شدند نه تنها درحیوان مصونیت بر ضد سم ایجاد نمی شود بلکه وضعیتی در حیوان بوجود می آید که ممکن است سبب مرگ حیوان شود. این محققین این حالت را آنتی فیلاکسی (Antiphylaxis) یا آنافیلاکسی(Anaphylaxis) بمعنی ضد مصونیت نامگذاری نمودند. سپس در سال ۱۹۰۶ فون پیر که (Von pirquet) اصطلاح آلرژی را بجای اصطلاح افزایش حساسیت (Hypersensitivity) بکار برد و آنرا حالتی که عکس العمل بدن تغیر یافته است (A state of change reactivity) معنی نمود.

در سال ۱۹۲۱ کوستنر (Kustner) که به ماهی حساسیت داشت، مقدار جزئی از سرمش را به زیر پوست همکارش پروزنیتز (Prausnitz) که به ماهی حساسیت نداشت تزریق نمود و پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت در محل تزریق سرم، عصاره ماهی را تزریق کرد. این دانشمندان متوجه شدند که در محل تزریق در پوست ایجاد تورم (Wheal) و قرمزی (Flare) می شود. این مشاهده اساس آزمایشی بنام P.K. skin test شد که برای تشخیص حساسیت یک فرد به آلرژنها، تا مدتها انجام میشد(امروزه این آزمون بدلیل احتمال انتقال بعضی ازبیماریها ممنوع است).این تست پوستی برای اولین بار نشان داد، در سرم افراد آلرژیک ماده ای می باشد که اصطلاحاً آنرا رآژین (Reagin) نامیدند و این ماده قادر است بطوراختصاصی حساسیت رابه افراد سالم منتقل نماید. در سال ۱۹۲۳ دو نفر از محققین بنامهای کوکا (Coca) و کوکه (Cooke)به افرادی که زمینۀ ارثی بیماریهای آلرژی راداشتنداصطلاح آلرژی آتوپیک(Atopic Allergy) را اطلاق نمودند.

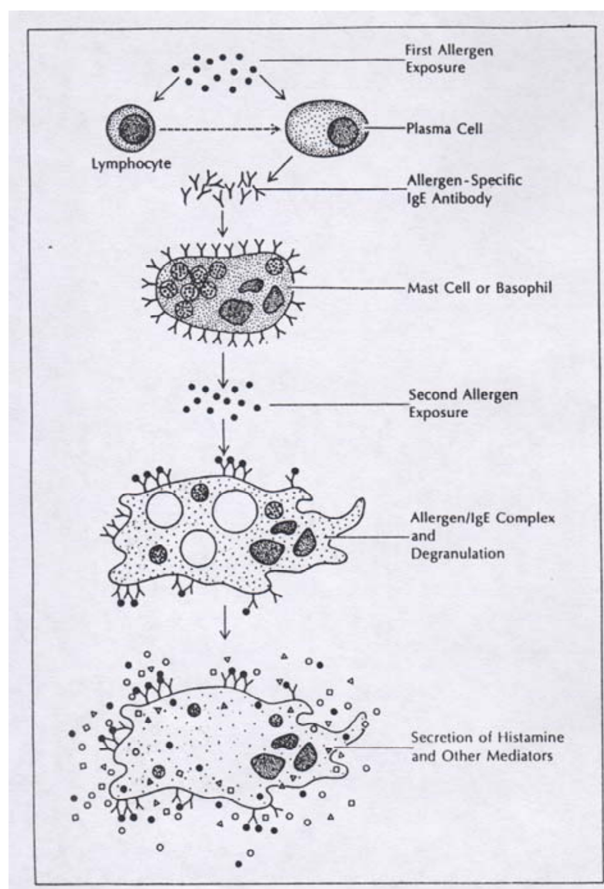
اولین بار در سال ۱۹۶۱ موتا (Mota) در موش صحرائی (Rat) نشان داد که رآژین در حقیقت چیزی جز یک نوع ایمونوگلبولین نیست و این آنتی بادی قادر است به سلولهای زیر پوست متصل شود (Tissue-Fixing antibody) و تظاهرات آلرژی را بوجود آورد. البته این محقق متوجه نگردید که این ایمونوگلبولین یک کلاس جدید است که تا آنروز هنوز کشف نشده بود.

در سال ۱۹۶۶ ایشی زاکا (K.Ishizaka) و همسرش که ژاپنی الاصل می باشند و در آمریکا به تحقیق مشغول بودند موفق شدند که ثابت کنند ایمونوگلبولینی که عامل اصلی بروز بیماریهای آلرژی فوری و واکنشهای خطرناک آنافیلاکسی است، IgA و سایر ایمونوگلبولینهائی که تا آنروز کشف شده بودند، نمی باشد و در واقع یک کلاس جدید از آنتی بادی است. از آنجائی که این ایمونوگلبولین قادر است به سطح سلولهای ماستوسیت (Mast cell) در زیر پوست متصل شده و ایجاد قرمزی (Erythema) نماید این محققین این آنتی بادی رآژین را « گاما گلبولین E » نامگذاری نمودند. از طرف دیگر در همان سالها در سوئد دو نفر از پژوهشگران بنامهای بنیخ (Bennich) و جوهانسون (Johansson) مستقلاً گزارش نمودند که در سرم بیمار مبتلا به میلوما (Myeloma) ایمونوگلبولینی را کشف کرده اند که با ایمونوگلبولینهای شناخته شده تا آنروز متفاوت است . نام این ایمونوگلبولین را IgND گذاشتند که در حقیقت ND نام بیمار بود.

تحقیقات بعدی نشان داد که گاما گلبولین E و IgND یکی می باشند و در سال ۱۹۶۸ سازمان بهداشت جهانی رسما وجود این آنتی بادی را تائید نمود و نام IgE را برای آن انتخاب کرد. در سالهای بعد بنیخ موفق شد تا ساختمان و ردیف اسیدهای آمینه IgE را مشخص نماید. تاکنون IgE نه فقط در انسان بلکه در سایر گونه های حیوانات نیز کشف شده است. خواص بیولوژیکی و فیزیکوشیمیایی IgE در تمام این گونه ها تقریباً یکسان می باشد.

لازم به تذکر است که آنتی بادی رآژین در بیماریهای آلرژی تیپ یک ازدیادحساسیت ازکلاس IgE و یا گاهی IgG_4 می باشد و به آن رآژین آتوپیک (Atopic reaginic antibody) نیز میگویند، درصورتیکه آنتی بادی رآژین دربیماری سیفیلیس(Syphilitic reaginic antibody) و سایر بیماریهای کلاژنی،ازکلاس IgM ویا گاهی IgG و IgA می باشد.

کمترین مقدار ایمونوگلبولین بدن مربوط به IgE می باشد که حدود ۰/۰۰۴ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را تشکیل می دهد. وزن مولکولی این ایمونوگلبولین ۱۹۰۰۰۰ دالتون، ضریب رسوب آن برابر 8S و بصورت منومر در سرم و ترشحات بدن دیده میشود. نیمه عمر IgE در سرم حدود ۲/۵ روز و در سطح سلولهای ماست سل و بازوفیل ۲ تا ۳ هفته ولی تا ۱۲ هفته در سطح این سلولها باقی مانده و شخص حساس است. ساختمان مولکولی آن از دو زنجیرۀ سنگین اپسیلون و دو زنجیرۀ سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. مولکولهای IgE و همچنین IgD بر عکس سایر کلاسهای ایمونوگلبولین نسبت به حرارت ۵۶ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ دقیقه، رقت معینی از اسیدها و مواد احیاء کننده مانند ۲- مرکاپتواتانول (2-Mercaptoethanol) حساس هستند و خواص بیولوژیکی خود را بطور غیر قابل برگشت(Irreversible) از دست می دهند. در سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل (Mast cell) گیرنده های اختصاصی با قدرت اتصال زیاد (High Affinity) برای ناحیه Fc مولکول IgE بنام FcεRII وجود دارند که پس از تشکیل کمپلکس این آنتی بادی با آلرژن در سطح آنها، گرانولهای حاوی هیستامین و سایر مواد وازواکتیو (Vasoactive amine) از این سلولها به خارج ترشح می شوند و تظاهرات آلرژی را بوجود می آورند. به همین دلیل IgE را آنتی بادی هموسیتوتروپیک (Homocytotropic) نیز می گویند (شکل ۱۰-۲) .



شکل۱۰-۲ : مکانیسم واکنش ازدیاد حساسیت فوری درنتیجه IgE

آنتی بادی IgE و اهمیت آن در بیماریهای مختلف

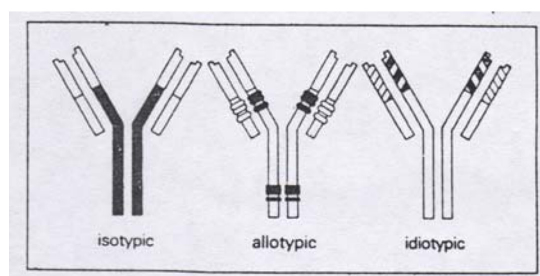
مقدار IgE سرم را معمولا بصورت واحد بین المللی (International Units=IU)بیان میکنند و هر واحد بین المللی برابر با ۲/۳ نانوگرم (ng) از مولکولهای IgE می باشد. این ایمونوگلبولین از پلاسنتا عبور نمیکند و بنابر این نوزادان معمولاً فاقد IgE می باشند ولی بتدریج در سرم آنها پیدا شده و مقدارش بالا می رود، بطوری که مقدار طبیعی IgE در سن سه سالگی حدود ۳۲ واحد بین المللی در یک سانتیمتر مکعب سرم می رسد. مقدار طبیعی IgE افراد بالغ بسیار جزئی و بطور نسبی حدود۹۰ واحد بین المللی در یک سانتیمتر مکعب سرم میباشد،که البته این مقدار بین ۲۹ تا ۸۰۰ واحد بین المللی متغیر است. اندازه گیری IgE با روشهای معمولی مانند ایمونوالکتروفورز و رادیال ایمونودیفوژن که معمولاIgG، IgM و IgA را شناسائی واندازه گیری مینمایند امکان پذیر نمی باشد. بنابراین با روش حساستری بنام Radioimmunosorbent (RIST)test مقدار توتال IgE و با روش Radioallergosorbent(RAST) test مقدار IgE اختصاصی و همچنین نوع آلرژنی که شخص به آن حساسیت دارد، اندازه گیری و مشخص می شود. در این روشها مواد رادیواکتیو مثل^{125}I را برای نشاندار کردن آنتی بادی ضد IgE بکار می برند.

در سالهای اخیر روش دیگری توسعه یافته که بجای مواد رادیوآکتیو از آنزیم برای نشاندارکردن ایمونوگلبولین استفاده میشود. این روش Enzyme linked immuosorbent assay(ELISA) نامیده میشود و بجای دستگاه گاماکانتر در روشهای قبلی از اسپکتروفتومتر استفاده میشود. مقدار IgE معمولا در بیماریهای آلرژی آتوپیک (Atopic allergy) مانند آسم، تب یونجه (Hay fever) یا آبریزش آلرژیک بینی (Allergic rhinitis) ، اگزما، کهیر (Urticaria) ، وعکس العملهای

آنافیلاکسی نسبت به مواد غذائی ، داروها و غیره افزایش میابد. اولین بار ابوبکر محمد بن زکریای رازی، طبیب بزرگ ایرانی در قرن چهارم ه. ق ، در یکی از مقالات خود، علت زکامهای بهاری را پراکنده شدن عطر گلهای سرخ در هوا و بوئیدن آن دانسته و عوارض ناشی از آن را توصیف نموده است. این بیماری نهصد سال پس از رازی، بنام تب یونجه، در طبقه بندی بیماریهای آلرژیک قرار داده شد.

شاخص ها یا نشانه های آنتی ژنیک در مولکولهای ایمونوگلبولین (Antigenic Markers on Immunoglobulin)

ایمونوگلبولینها مولکولهای گلیکوپروتئینی هستند که می توانند بصورت آنتی ژن عمل نمایند. بنابراین اگر ایمونوگلبولینهای یک گونه به گونهٔ دیگری تزریق شوند، مثلا گاماگلبولین حیوان به انسان یا تزریق بهمان گونه ولی از نظر ژنتیکی متفاوت، مانند تزریق گاماگلبولین انسان به انسان، منجر به ایجاد آنتی بادی بر ضد شاخصهای آنتی ژنیک روی ایمونوگلبولین خواهد شد. نشانه های آنتی ژنیک بر روی مولکولهای ایمونوگلبولین سه نوع می باشند(شکل ۱۱-۲).



شکل ۱۱-۲: انواع شاخص های آنتی ژنیک ایمونوگلبولین

۱- شاخص های ایزوتیپیک (Isotypic determinants) : این شاخصها شامل توالی اسیدهای آمینه نواحی ثابت زنجیره های سبک و سنگین ایمونوگلبولین ها هستند که در هر کلاس و زیرکلاس و در هر گونه از جانداران منحصر بفرد است. این شاخص ها موجب شناسائی و متمایز شدن زنجیره های سنگین گاما، آلفا، میو،دلتا و اپسیلون و همچنین زنجیره های سبک کاپا و لامبدا و زیرکلاسهای (Subclass) زنجیرهٔ سنگین و زیر نوعهای (Subtype) زنجیره سبک در گونه های مختلف جانداران از یکدیگر میشوند. این شاخصها را، شاخصهای تکامل زیستی(Phylogenic) نیز میگویند. بطور مثال اگر زنجیرهٔ گامای انسان را به خرگوشی تزریق کنیم، حیوان ایجاد آنتی بادی بر علیه زنجیرهٔ گامای انسان میکند که فقط با این زنجیرهٔ پروتئینی واکنش نشان می دهد. بنابراین برای تهیه آنتی بادی بر علیه شاخص های ایزوتیپیک یک زنجیرهٔ ایمونوگلبولین، باید از یک گونه دیگر بعنوان میزبان استفاده کرد. کاربرد آزمایشگاهی آنتی بادی برعلیه شاخص های ایزوتیپیک ایمونوگلبولینهای انسان، شناسائی و اندازه گیری مقادیر مختلف کلاسهای ایمونوگلبولین با روشهای ایمونوالکتروفورز، رادیال ایمونودیفیوژن، الیزا، نفلومتری ، رادیوایمونواسی و غیره می باشد. ضایعات بافتی که در نتیجه تولید آنتی بادی علیه این نشانه ها در انسان ممکن است ایجاد شود، پس از سروتراپی با سرم هترولوگ مانند سرم اسب می باشد. بطور مثال در نتیجهٔ تزریق سرم ضد سم مار اسبی به انسان، سیستم ایمنی بدن بر علیه شاخصهای ایزوتیپ گاماگلبولین اسب، عکس العمل نشان داده و ایجاد بیماری سرمی (Serum sickness) می شود.

۲- شاخص های آلوتیپیک (Allotypic determinants): نشانه های آلوتیپیک مولکولهای ایمونوگلبولین در حقیقت شاخص های ژنتیکی (Genetic markers) می باشند. کلمه آلوتیپ ریشه یونانی دارد که آلو (Allo) به معنی « دیگری» (other) و تیپ (Type) از ریشه Typos به معنی «نوع» گرفته شده است. این شاخص ها در منطقه ثابت (C) بعضی از زنجیره های سنگین و سبک ایمونوگلبولینها قرار دارندو در حقیقت شامل تفاوتی است که در اسید آمینه یک یا چند محل (Locus) از زنجیره های سنگین و یا سبک مشاهده می شود و تابع و تحت کنترل قوانین ژنتیکی مندل (Mendel)

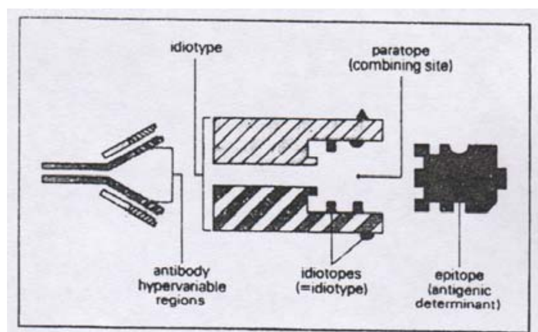
میباشند. تاکنون نشانه های آلوتیپیک ایمونوگلبولینهای انسانی فقط بر روی زنجیره های سنگین گاما (γ_3 و γ_2 و γ_1)،آلفا (α_2) ، اپسیلون و زنجیرهٔ سبک کاپا کشف شده و بترتیب Gm، Am، Em و Inv یا Km نامگذاری شده اند.

آنتی – آلوتیپ آنتی بادی در انسان به صورتهای زیر تولید میشود:

۱) در طول دوران حاملگی ، مادران ممکن است در صورت تفاوت با آلوتیپهای ایمونوگلبولین شوهر از طریق ایمونوگلبولین جنین حساس شده و آنتی بادی علیه آلوتیپهای ایمونوگلبولین شوهر و جنین درست کنند.

۲) پس از انتقال خون کامل یا تزریق گاما گلبولین همولوگ در چند نوبت به انسان ممکن است شخص گیرنده بر علیه شاخص های آلوتیپی ایمونوگلبولینهای دریافتی حساس شده و برعلیه آنها تولید آنتی آلوتیپ آنتی بادی نماید.

۳- شاخصهای ایدیوتیپیک(Idiotypic determinants) : حفره پاراتوپ ، خصوصاً در مناطق بسیار متغیر یا CDR در هر مولکول آنتی بادی، برعلیه یک اپی توپ معین، شکل سه بعدی (Thri-dimentional) خاصی دارد که آنها را شاخصهای ایدیوتایپ میگویند(شکل ۱۲-۲). توالی اسیدهای آمینه در مناطق CDR در هر کلون (Clone) یا دسته یکجور آنتی بادی بر علیه یک اپی توپ معین، منحصر بفرد می باشد و به آن ایدیوتایپ اختصاصی(Private idiotype) می گویند. سیستم ایمنی هر فرد نیز علیه شاخصهای ایدیوتایپ خود واکنش داده و با تولید آنتی-ایدیوتایپ، سنتز آنتی بادی را تحت کنترل و تنظیم می کند.



شکل ۱۲-۲: شاخص های آنتی ژنی ایدیوتایپ ایمونوگلبولین

فصل سوم

پروتئین های سیستم کمپلیمان

سیستم کمپلمان (The Complement System)

مقدمه :

در سال ۱۸۹۴ فایفر و ایساف (Pfeiffer and Isaeff) پدیده فایفر را گزارش کردند. این دانشمندان مشاهده کردند که مایع صفاق تازه خوکچه هندی مصونیت یافته علیه بیماری وبا می تواند میکروب ویبریون کلرا را از بین ببرد ولی اگر آنرا حرارت دهند، این خاصیت را از دست خواهد داد. این دانشمندان علت این مسئله را پیدا نکردند و آنرا پدیده فایفر نامگذاری کردند. سپس یکسال بعد، برده (J. Bordet) نشان داد که برای کشتن باکتریها و متلاشی شدن یا لیز گلبولهای قرمز، نیاز به دو پروتئین است. یکی مقاوم به حرارت ۵۶ درجه سانتی گراد و فقط در سرم انسان و حیوانات مصونیت یافته موجود است و دیگری حساس به این حرارت و در خون تمام پستانداران یافت می شود. ماده مقاوم به حرارت را بعدها آمبوسپتور(بمعنی دو گیرنده) وسپس ایمونوگلبولین نامیدند. پروتئین حساس به حرارت را بوخنر (Buchner) ، الکسین (Alexin) و سپس ارلیخ(Ehrlich) در سال ۱۸۹۹ کمپلمان نامگذاری کرد. آلکسین به زبان یونانی بمعنی بدون نام (With out a name) می باشد. کمپلمان به فارسی ، مکمل خوانده می شود و در آزمایشات فیکساسیون کمپلمان یا ثبوت مکمل به دلائل تاریخی، آنتی بادی ضد گلبولهای قرمز گوسفند را آمبوسپتور و کمپلمان را آلکسین می گویند.

پروتئینهای سیستم کمپلمان :

سیستم کمپلمان از مجموعهٔ پروتئینهایی تشکیل شده است که از نظر ساختمان شیمیایی و اعمال بیولوژیکی با یکدیگر متفاوتند. این پروتئینها از دو یا سه زنجیرهٔ پلی پپتیدی تشکیل یافته که بوسیله پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصلند. زنجیرهٔ بزرگتر آلفا، زنجیرهٔ کوچکتر بتا و اگر زنجیرهٔ سومی هم وجود داشه باشد گاما نامگذاری می شود. حداقل ۲۵ نوع پروتئین مختلف در سیستم کمپلمان تاکنون شناخته شده که حدود ۱۵ درصد (W/W) وزن گلبولینهای پلاسما را تشکیل می دهند. پروتئینهای سیستم کمپلمان توسط سلولهای متفاوتی ساخته می شوند که در این رابطه مونوسیتها یا ماکروفاژها، فیبروبلاستها، سلولهای ریه، بافت چربی ، سلولهای اپی تلیال روده و دستگاه تناسلی – ادراری (به جز کلیه ها) و به ویژه سلولهای پارانشیم کبدی تاکنون شناخته شده اند.

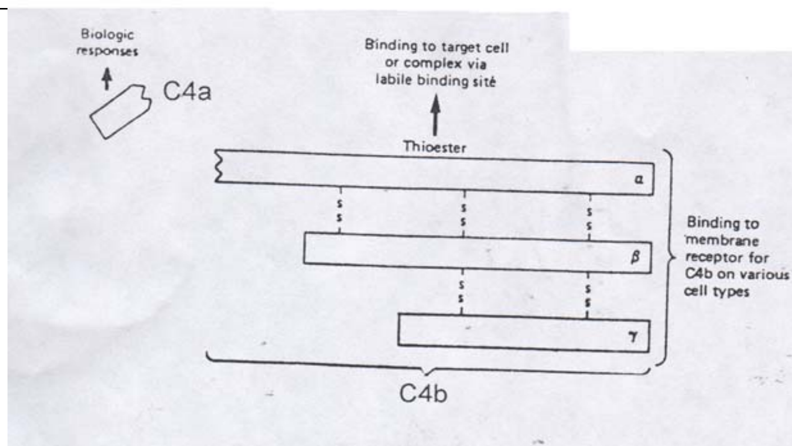
به طور کلی پروتئینهای سیستم کمپلمان را به دو دسته می توان تقسیم کرد:

الف) دسته ای که در ابتدا غیرفعالند و پس از فعال شدن قادر به انجام وظیفه خود می باشند. این گروه ۱۲ عددند و آنها را پروتئینهای عملکردی (Functional) می گویند.

ب) دستهٔ دیگری از پروتئینهای سیستم کمپلمان نقش کنترل کننده یا بازدارنده (Inhibitor) دارند و در حقیقت از فعالیت بیش از حد پروتئینهای فعال شده دستهٔ اول جلوگیری میکنند. این دسته را پروتئینهای تنظیم کننده(Regulator) مینامند.

نامگذاری پروتئینهای سیستم کمپلمان :

هریک از پروتئینهای سیستم کمپلمان را به صورتی نمایش می دهند. دسته ای از پروتئینهای غیرفعال را با حروف«C» بزرگ نشان می دهند. این دسته از پروتئینها ۹ نوع مختلف می باشند که هر کدام با شمارهٔ مربوطه مانند C1 ، C2 الی C9 مشخص می شود. بعضی دیگر را با کلمه فاکتور و حروف بزرگ الفباء لاتین نشان می دهند. ماند فاکتور B فاکتور H و غیره. دستهٔ دیگری از پروتئینهای سیستم کمپلمان را برحسب کاری که انجام می دهند نامگذاری کرده اند، مانند $\overline{C1}$ inhibitor یا $\overline{C1}$ inactivator . بعضی از پروتئینهای سیستم کمپلمان را اصطلاحی نامگذاری کرده اند مانند "S" Protein . بعد از فعال شدن اولین پروتئین سیستم کمپلمان که توسط مواد فعال کننده خاصی (Activator) صورت می گیرد، سایر پروتئینهای سیستم کمپلمان پشت سرهم مانند آبشار(Cascade) تا آخرین جزء فعال می شوند. فعال شدن این مولکولها پس از شکسته شدن و جدا شدن یک قطعهٔ کوچک پپتیدی که معمولا بر روی زنحیره بلند آلفا قرار دارد صورت می گیرد. پس از فعال شدن مولکول، پیوند داخلی تیواستر در این زنجیره آزاد می شود. پیوندهای تیواستر یک پیوند اشتراکی بین کربن و گوگرد اسیدهای آمینه گلوتامین و سیستئین (-S-C=O) بر روی زنجیره های پلی پپتیدی آلفا است. قطعهٔ فعال شدهٔ کمپلمان بوسیلهٔ پیوند تیواستر تشکیل پیوند اشتراکی باعامل آمین یائیدروکسیل در ایمیون کمپلکس می دهد و بدینوسیله به آن متصل می شود.



شکل ۱–۳: شکل مولکولی پروتئین C4کمپلمان

پروتئینهای فعال شده سیستم کمپلمان به صورت آنزیم عمل کرده و بطور اختصاصی بر روی یکدیگر موثرند. این آنزیمها را با یک خط کوچکی که بالای آن قرار می دهند مشخص می کنند مانند $\overline{C4b2b}$ یا $\overline{C42}$ و فاکتور $\overline{B}$ و غیره .

در نتیجهٔ فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان و بوجود آمدن آنزیمهائی که باعث شکسته شدن و فعال شدن پروتئینهای دیگر این سیستم می شوند، قطعاتی بوجود می آید که خصوصیات بیولوژیکی خاصی دارند و با حروف کوچک الفباء لاتین در کنار پروتئینی که از آن مشتق شده است می نویسند مانندC3b و C3a . معمولا قطعات شکسته شده بزرگتر را با حروف «b» و کوچکتر را با حروف «a ، c،d، g و e» نشان می دهند. بنابراین پس از فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان دو محل فعال (Active Sites) روی اکثر این مولکولها ظاهر می شوند، یکی محلی است که خاصیت آنزیمی برای پروتئین بعدی شرکت کننده در این مسیر را دارد و دیگری مکانی است که به عنوان گیرنده برای قطعهٔ شکسته شدهٔ کمپلمان عمل می کند. در جدول ۱–۳ پروتئینهای سیستم کمپلمان را ملاحظه می نمائید.

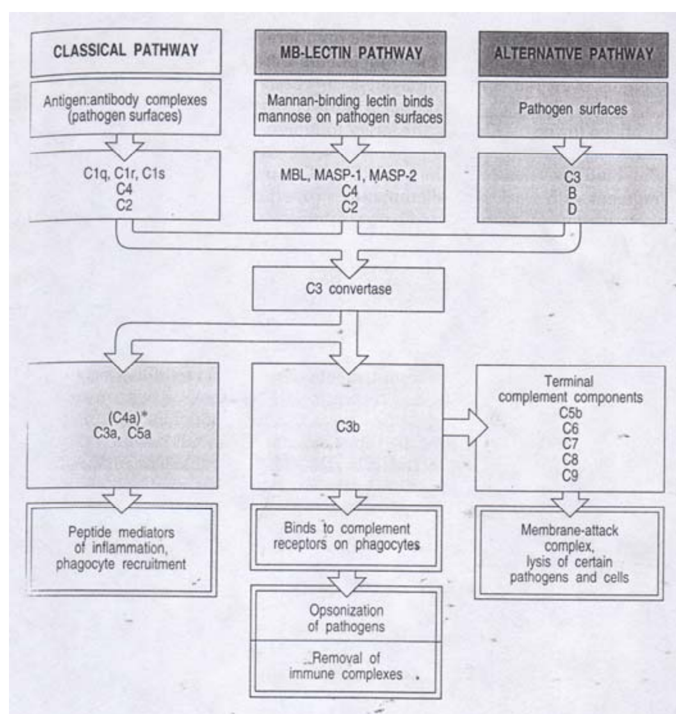
Functional protein classes in the complement system	
Binding to antigen:antibody complexes and pathogen surfaces	C1q
Binding to mannose on bacteria	MBL
Activating enzymes	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2
Membrane-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Complement-regulatory proteins	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

جدول ۱–۳: پروتئینهای سیستم کمپلمان

راههای فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان :

پروتئینهای سیستم کمپلمان از سه مسیر (Pathways) کاملا مجزا از یکدیگر فعال شده و سرانجام عامل بیماریزا یا سلول هدف(Target cell)را از بین برده و لیز (Cytolysis) میکنند. این سه مسیر در نیمه راه یا ابتدا بیکدیگر پیوسته و تا آخر یک مسیر را طی میکنند. این سه مسیر عبارتنداز:۱)راه کلاسیک(Classical) یا اصلی۲) راه آلترناتیو(Alternative)یا پروپردین(Properdin)یا فرعی؛۳) راه لکتین متصل شونده به مانون(Mannon-binding lectin). انتخاب هریک از این سه مسیر بستگی به نوع مادهٔ فعال کننده ای (Activator) دارد که در سطح میکروب یا سلول می تواند پروتئینهای اولیه را در هر یک از این راهها فعال نماید.

راه کلاسیک با فعل شدن C1q آغاز گشته و به C9 ختم می شود ولی برای فعال شدن راه آلترناتیو قطعهٔ C3b لازم است. راه آلترناتیو در نیمه مسیر، یعنی از C5 به راه کلاسیک می پیوندد و در نتیجه مابقی مسیر یعنی از C5 تا C9 در هر دو راه مشترک است. علاوه بر دو مسیر فوق راه سومی نیز برای فعال شدن سیستم کمپلمان وجود دارد. این مسیر را لکتین متصل شونده به مانون می گویند که توسط پروتئینی به همین نام در سرم آغاز می شود. این پروتئین شبیه C1q مسیر کلاسیک است که پس از اتصال به قند مانوز در سطح کپسول بعضی باکتریها و ویروسها موجب فعال شدن سایر پروتئینهای کمپلمان مانند راه کلاسیک می شود (شکل ۲–۳).



شکل ۲–۳: مسیرهای فعال شدن پروتئین های کمپلمان و نتایج آن

مراحل فعال شدن پروتئین های سیستم کمپلمان

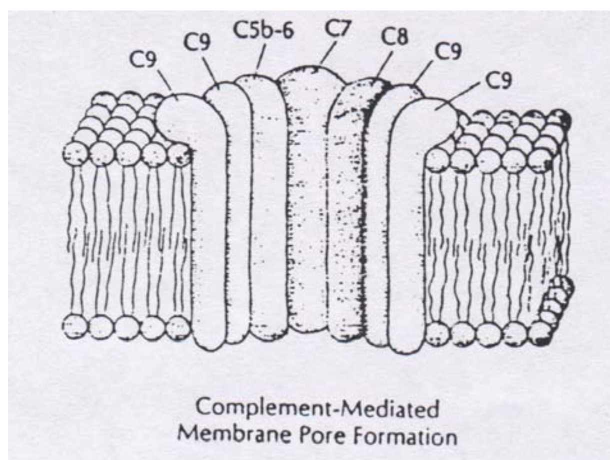
به طور کلی فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان را به سه مرحله می توان تقسیم کرد:

۱) مرحله شناسائی (Recognition) – این مرحله در راه کلاسیک باهمکاری پروتئین C1 و در راه آلترناتیو با همکاری پروتئین C3b انجام می گیرد. اولین پروتئین راه کلاسیک سیستم کمپلمان C1 می باشد که از سه جزء پروتئینی C1q، C1r و C1s تشکیل شده است. بطور طبیعی و در افراد سالم این سه جزء محکم به یکدیگر متصل می باشند و بصورت جداگانه دیده نمی شوند ولی در موارد پاتولوژیک می توان جداگانه آنها را در سرم شناسائی کرد. اتصال مولکولهای C1q،

C1r و C1s به یکدیگر احتیاج به یون کلسیم دارد و اگر یون کلسیم را از این اجتماع خارج کنید، سه جزء پروتئینی این ماکرومولکول از هم جدا خواهند شد. مرحله شناسائی در مسیر لکتین متصل شونده به مانون با اتصال پروتئینی به همین نام در سرم به قند مانوز در سطح کپسول بعضی باکتریها و ویروسها آغاز می گردد. سپس دو پروتئین دیگر سرم بنامهای Mannose-binding lectin associated serine protease(MASP) یک و دو به آن متصل می شوند. این دو پروتئین شبیه C1r و C1s راه کلاسیک هستند. بعلاوه ساختمان مولکولی C1q و لکتین متصل شونده به مانون شبیه بهم است و از خانواده پروتئین های کولکتین collection هستند. این پروتئین ها دارای مناطقی شبیه کلاژن و لکتین هستند.

۲) مرحلهٔ فعال شدن آنزیمی (Enzymatic activation) – این مرحله در راه کلاسیک و راه لکتین متصل شونده به مانون با همکاری پروتئینهای C4، C2 و C3 بترتیب صورت می گیرد. در راه آلترناتیو قطعهٔ C3b و فاکتورهای B، $\overline{D}$ و P بترتیب شرکت دارند. در این مرحله آنزیمهای کانورتاز C3 و C5، از بهم پیوستن قطعات شکسته شده بزرگتر (b) کمپلمان تشکیل می گردند.

۳) مرحلهٔ حمله به غشای سلول (Membrane attack Complex, MAC) – در آخرین مرحله هر سه مسیر، مجموعه پروتئینهای C5b6789n(MAC) بترتیب شرکت می کنند و در غشاء میکروب یا سلول تشکیل ناودانی را می دهند که موجب از بین رفتن میکروب یا سلول (Cytolysis) مورد هدف خواهند شد(شکل ۳-۳). تعداد مولکولهای C9 بین ۱۰ تا ۱۶ می باشد.



شکل ۳-۳: مکانیسم منهدم شدن سلول در مرحلهٔ حمله و تشکیل ناودان در غشاء سلول توسط مجموعهٔ C5b6789

مکانیسمهای فعال کننده سیستم کمپلمان از راه کلاسیک یا اصلی

فعال کننده ها (Activators) یا موادی که سیستم کمپلمان را از راه کلاسیک فعال می کنند شامل دو دسته هستند:.

الف: فعال کننده هائی که منشاء ایمونولوژیک دارند.

ب : فعال کننده هائی که منشاء غیر ایمونولوژیک دارند.

الف) فعال کننده هائی که منشاء ایمونولوژیک دارند– مهمترین راه فعال شدن سیستم کمپلمان از راه کلاسیک و توسط ایمونوگلبولین های کلاسهای IgG و IgM صورت می گیرد. این ایمونوگلبولینها به دو شکل از ناحیه Fc به C1q متصل می شوند:

۱) کمپلکس میکروب یا آنتی ژن با IgG و یا IgM بصورت مجموعه های ایمنـی(Immune Complexes) کـه در نتیجهٔ واکنشهای ایمنی بوجود می آیند.

۲) مولکولهای پلیمـر و بهـم متـصل ایمونوگلبـولین هـای IgG و یـا IgM (Aggregated Ig) – ایـن مولکولهـا در گاماگلبولینهای تزریقی یافت می شوند. هنگام تهیه گاماگلبولینها، به علت غلظت زیاد این پروتئین، مقداری از مولکولهای ایمونوگلبولین به یکدیگر می چسبند. به علاوه اگر آمپول گاماگلبولین در شرایط نامـساعد و خـارج از یخچـال نگهـداری شود، باعث افزایش مولکولهای پلیمر آن خواهد شد. اگر گاماگلبولینهای عضلانی از راه وریدی تزریق شوند موجب فعـال شدن سیستمیک راه کلاسیک کمپلمان و در نتیجه شوک آنافیلاکسی میشود.

ب) فعال کننده هائی که منشاء غیر ایمونولوژیک دارند– مواد غیـر ایمونولوژیـک مختلفـی مـی تواننـد سیـستم کمپلمـان را از راه کلاسیک فعال نمایند. بـه عنـوان مثـال پـروتئین سـی – رآکتیـو C-Reactive Protein (CRP) ، پـروتئین A میکـروب استافیلوکوک ، DNA دناتوره، آنزیمهـای شـبیه تریپـسین، بعـضی ویروسـها (پـاراآنفلونزا)، غـشای میتوکنـدری در بافـت قلبـی، کریستالهای اورات، لیپوپلی ساکارید برخی باکتریها، میلین (Myelin) و هپارین. درد و التهاب همراه بیماری نقرس به دلیل فعال شدن راه کلاسیک کمپلمان توسط اسید اوریک است.

فعال کننده های سیستم کمپلمان از مسیر آلترناتیو یا پروپردین یا فرعی

از نظر تکامل زیستی (Phylogeny) ، پروتئینهای راه آلترناتیو قبل از راه کلاسیک درجانداران بوجود آمده اند.فعال شدن راه آلترناتیو سیستم کمپلمان، بدون دخالت آنتی بادی بصورت دفاع غیر اختصاصی یا ذاتـی (Innate) مـی توانـد بعـضی ازباکتریهـا، ویروسها و سلولهای سرطانی را از بین ببرد.

فعال کننده ها (Activators) یا موادی که راه آلترناتیو سیستم کمپلمان را فعال مـی کننـد ماننـد راه کلاسـیک شـامل دو دسته اند:

الف – فعال کننده هائی که منشاء ایمونولوژیک دارند.

ب – فعال کننده هائی که منشاء غیر ایمونولوژیک دارند.

الف– فعال کننده هائی که منـشاء ایمونولوژیـک دارنـد بـه دو شـکل سیـستم کمپلمـان را از راه آلترنـاتیو فعـال مـی کننـد. ایـن ایمونوگلبولینها شامل IgA، IgG4 و IgE می باشند.

۱. کمپلکسهای میکروب یا آنتی ژن با آنتی بادی کلاسهای IgA، IgG4 و IgE بصورت مجموعه هـای ایمنـی کـه در نتیجهٔ واکنشهای ایمنی میزبان تشکیل می شوند.

۲. مولکولهای پلیمر و بهم متصل این ایمونوگلبولین ها (Aggregated) .

قطعهٔ Fc این ایمونوگلبولین ها نقشی در فعال شدن راه آلترنـاتیو نـدارد ولـی وجـود قطعـهٔ $F(ab')_2$ لازم اسـت. یـاد آوری می شود که شدت واکنشهای راه آلترناتیو از کلاسیک بسیار کمتر است.

ب – فعال کننده هائی که دارای منشاء غیـر ایمونولوژیـک هـستند. ماننـد آنزیمهـای شـبیه تریپـسین، لیپـوپلی سـاکاریدها، پلـی ساکاریدهای گیاهی و باکتریـایی، اندوتوکـسین باکتریهـای گـرم منفـی، فـاکتور سـم مـارکبری (Cobra Venum Factor (CVF) ، فاکتور نفریتیک (C3Nef)، زیموزان دیوارهٔ سلولی مخمرها، برخی از انگلها و ویروسها، سلولهای آلوده بـه ویـروس و سلولهای سرطانی .

خواص بیولوژیکی قطعات کمپلمان

پروتئینهای سیستم کمپلمان در حالت طبیعی و دست نخورده فعالیت بیولوژیکی ندارند. با فعال شـدن اولـین پـروتئین سیـستم کمپلمان و شکسته شدن آن، علاوه بر از بین رفتن میکروب یا سلول مورد هدف، یک سـری اعمـال بیولـوژیکی نیـز توسـط ایـن قطعات صورت می پذیرد. مهمترین خواص بیولوژیکی قطعات فعال شده کمپلمان عبارتند از:

۱– **فاکتورهای آنافیلاتوکسین (Anaphylatoxin Factors):** قطعات کوچک پپتیدی C3a، C4a، C5a و C5a desArg شبیه هورمون می باشند. این قطعات به گیرنده های اختصاصی در سطح سلولها متصل می شوند و سلول را وادار به انجام اعمال بیولوژیکی خود می کنند. خواص بیولوژیکی قطعات آنافیلاتوکسین شامل موارد زیر می باشند:

الف – انقباض ماهیچه های صاف.

ب – افزایش نفوذپذیری مویرگها.

ج – وادار کردن سلولهای ماست سل (Mast cell) و بازوفیل به ترشح آمینهای وازوآکتیو (Vasoactive amines) مانند هیستامین و لوکوترینها.

د – وادار کردن سلولهای گرانولوسیت به ترشح آنزیم لیزوزوم (Lysosomal)

قوی ترین آنافیلاتوکسین C5a و ضعیف ترین آن C4a می باشد. قدرت آنافیلاتوکسینC5a desArg حدود ۲۰۰۰ بار کمتر از C5a می باشد ولی نسبت به سایر آنافیلاتوکسین ها پایدارتر و برخلاف سایر قطعات، قادر است در نسوج بدن نفوذ کرده و تظاهرات آنافیلاکسی سیستمیک را ایجاد نماید.

۲– **فاکتورهای شیموتاکتیک (Chemotatctic Factors) –** قطعات C3a، C5a و مجموعه $\overline{C5b67}$ دارای خاصیت شیموتاکتیک می باشند. این فاکتورها سبب جلب و فراخوانی لوکوسیتها به محلی که سیستم کمپلمان فعال گردیده و این فاکتورها تولید شده اند، می شوند. مهمترین و قوی ترین فاکتور شیموتاکتیک C5a می باشد که برای نوتروفیلها بسیار موثر است و ایجاد یک کاهش موقتی نوتروفیل در خون (Neutropeina) بعلت مهاجرت این سلولها از جریان خون به بافتی که این فاکتور در آن بوجود آمده می شود. قطعه C5a همچنین باعث تشدید عمل بیگانه خواری و ترشح لکوترینها خصوصا لکوترین B4 از نوتروفیلها و تجمع گرانولوسیتها از جمله بازوفیل می شود. C5a باعث چسبندگی غشای فاگوسیتها و تمرکز آنها در بافتها شده که در نتیجه با ترشح آنزیمهای مختلف، بافت را تخریب می کنند

۳– **فاکتور بسیج کننده لکوسیتها(Leukocyte mobilizing factor) :** یکی از خصوصیات وضعیت التهابی ، بالا رفتن تعداد گلبولهای سفید در خون یا لکوسیتوز و همچنین در محل بافت ملتهب شده، می باشد. قطعات شکسته شده C3 کمپلمان خصوصاً C3e نقش مهمی در این افزایش دارند. لکوسیتوز در بیماران و حیوانات فاقد C3 مشاهده نمی شود. در سطح نوتروفیل ها گیرنده برای قطعه C3e وجود دارد.

٤– **فاکتورهای شبیه کینین (Kinin-like fragments):** به نظر می رسد که قطعهٔ کوچک شکسته شده C2a خواص شبیه کینین دارد. این قطعه نفوذ پذیری مویرگها را افزایش می دهد و ماهیچه های صاف را منقبض می کند. ولی برخلاف فاکتورهای آنافیلاتوکسین، نمی تواند سلولهای بازوفیل و ماست سل را وادار به ترشح واسطه های شیمیایی کند. فاکتورهای شبیه کینین عامل درد و التهاب هستند. به نظر می رسد، تورمی که در بیماری آنژیوادم ارثی (Hereditary angioedema) ظاهر میشود، درنتیجه فعال شدن قطعهٔ C2 باشد. این بیماران بصورت ژنتیک فاقد ممانعت کننده $\overline{C1}$($\overline{C1}$Inhibiator) می باشند.

۵– **خاصیت سیتولیتیک:** مجموعه قطعات فعال شده C5bتاC9 یا (MAC) سیستم کمپلمان،موجب پاره شدن غشای سلولی(Lipid bilayer) در اکثرسلولها شده که درنتیجه سلول هدف از بین میرود.ازجملهٔ این سلولها میتوان گلبولهای قرمز،لمفوسیت ها، پلاکتها، باکتریها و ویروسهائی که دارای پوشش لیپوپروتئینی (Lipoprotein envelope) می باشند را نام برد. مجموعه MAC علاوه بر از بین بردن سلول هدف، در سطح سلول میزبان نیز ممکن است رسوب کرده (Innocent bystander effect) و ضایعاتی را ایجاد نماید.

٦– **تجزیه مجموعه های بزرگ ایمیون کمپلکس:** اگر چه پروتئینهای سیستم کمپلمان پس از فعال شدن در ایجاد التهاب نقش مهمی دارند ولی از طرف دیگر یکی از خصوصیات بسیار مهم آنها تجزیه و جلوگیری از تشکیل ایمیون کمپلکسهای بزرگ و سنگینتر از ضریب رسوب ۲۵S می باشد. به نظر می رسد این کار بوسیله اتصال شبه استری (Ester-like linkage) قطعه C3b به آنتی بادی در ایمیون کمپلکس صورت میگیرد. قطعه C3b با ایجاد ممانعت فضائی (Steric hindrance) از اتصال بیشتر مولکولهای آنتی بادی به آنتی ژن جلوگیری می کند. در بعضی بیماریها مانند SLE (Systemic Lupus Erythematosus) به علت نقص یا کمبود بعضی از پروتئینهای سیستم کمپلمان ، مکانیزم

جداسازی و تجزیه ایمیون کمپلکسها متوقف می شود. در نتیجه ایمیون کمپلکسهای بزرگ تشکیل می شوند و در بافتهای مختلف رسوب می کنند و ضایعات شدیدی را در نتیجه فعالیت بیگانه خوارها و ترشح آنزیمهای هضمی بوجود می آورند.

۷– **خاصیت اتصال قطعات کمپلمان به غشای سلولها:** در سطح اکثر سلولهای گردش خون گیرنده برای یک یا تعـدادی از قطعات شکسته شده کمپلمان وجود دارد. بعلاوه بعضی از بافتها نیز مانند کلیه، مفاصل و شبکهٔ مشیمیه (Choroid plexus) ، دارای گیرنده برای بعضی از این قطعات می باشند. بنظر می رسد که تظاهرات روانی در بیماران مبـتلا بـه SLE، بعلـت رسـوب ایمیون کمپلکس ها در ناحیه شبکه مشیمیه صورت می گیرد. پس از اتصال قطعه فعال کمپلمـان بـه سـلول، معمـولا یکـسری از فعالیتها در سطح سلول آغاز می شود که در نتیجه سلول اعمالی را انجام خواهد داد. لازم به توضیح است که پروتئینهای غیر فعـال و دست نخوره کمپلمان، معمولا نمی توانند به گیرنده های سلولی متصل شوند ولی پس از فعال شدن سیستم کمپلمان و شکـسته شدن پروتئینهای این سیستم، قطعات حاصل شده به سلولها متصل می شوند.

گیرنـــده هـــای مختلـــف قطعـــات شکـــسته شـــده کمپلمـــان را بـــه نـــام (Complement receptor)CR و یا یک عدد مشخص می کنند. مانند گیرنده CR1 برای قطعات C3c,C4b, C3b و iC3b می باشد. این گیرنده بیـشترین پراکندگی را در سطح سلولهای بدن دارد. از جمله در سطح لمفوسیت های B ، بعضی از لمفوسیت های T، نوتروفیل ها، مونوسیت ها ، ماکروفاژها، گلبولهای قرمز انسان، سلولهای دنـدریتیک، سـلولهای لانگرهـانس (Langerhans) ، ائوزینوفیلهـا، سـلولهای شوآن روده (Scheann's cells gut) و سلولهای پودوسیت (Podocyte) گلومرول کلیه قـرار دارد. وجـود ایـن گیرنـده در سطح سلولهای بیگانه خوار باعث تسهیل عمل بیگانه خـواری مـی شـود و بـه همـین دلیـل بـه قطعـات iC3b, C3b و C4b اصطلاحاً اوپـسونین (Opsonin) بمعنـی آمـاده کـردن بـرای خـوردن و بـه ایـن عمـل اوپـسونیزاسیون یـا چـسبندگی ایمنـی Immune adherance می گویند. بنابراین سلولهای بیگانه خوار از طریق سـه گیرنـده (آنتـی ژن، Fc آنتـی بـادی و CR1 کمپلمان) به ایمیون کمپلکس حمله می کند و بسرعت و سهولت آنرا بلع و از بین می برد.

نقش کمپلمان در سلامتی و بیماریها و اهمیت بالینی آن

مهمترین نقش کمپلمان شامل دفاع در برابر عفونتهای میکروبی و از بین بردن آنهاسـت. پروتئینهـای شکـسته شـده و فعـال کمپلمان ، ایجاد التهاب می کنند که این مکانیزم نیز بنوبهٔ خود در از بین بردن عوامل بیماریزا نقش عمـده ای دارنـد. فاکتورهـای آنافیلاتوکسین و شیموتاکتیک هریک عامل یکسری از واکنشهای ثانویه هستند که با همکاری سـلولهای ماسـت سـل، نوتروفیـل، مونوسیت و ماکروفاژ انجام می شود. بنابر این اگر فردی بطور مادرزادی فاقد بعضی از پروتئینهای سیستم کمپلمـان باشـد در برابـر عفونتها بسیار حساس می شود. از طرف دیگر، اگر سیستم کمپلمان از کنترل خارج شده و یا مرتباً فعال شود. ایجاد ضایعات التهابی و تخریب بافتی می کند که به آنها بیماریهای ایمیون کمپلکس یا روماتیمسی می گویند. ضایعاتی که در اکثر بیماریهای خود ایمنی (Autoimmune diseases) بوجود می آید، در نتیجه تشکیل و رسوب ایمیون کمـپلکس در بافتهـا و فعـال شـدن سیـستم کمپلمان می باشد.

بطورتجربی اگربه یک خرگوش آنتی بادی ضدکلیه اشanti-Glomerular basement membrance تزریـق شـود، ایجاد بیماری Nephrotoxic nephritis می شود. حال اگر بوسـیله فـاکتور سـم مـارکبری (CVF)، پروتئینهـای سیـستم کمپلمان حیوان را مصرف کرده و از بین ببرند و سپس آنتی بادی را تزریق کنند، دیگر ضایعه ای در کلیه خرگوش بوجـود نخواهـد آمد. با این آزمایش اهمیت سیستم کمپلمان در ایجاد ضایعات تخریبی ایمیون کمپلکس معلوم می شود.

- **در تحصیل علم بکوشید که فرا گرفتن آن حسنه و گفتگویش تسبیح و کاوش در آن جهاد و آموختن او به جاهل صدقه و نشرش موجب قربت است.**
- **اولین وظیفه ای که به حسابش در روز قیامت می رسند، نماز است.**
- **سرآمد حکمت ها، ترس از خداست .**
- **دانش را با نوشتن محفوظ بدارید.**
- **بخیل ترین مردم آنکس است که از سلام دادن بخل ورزد.**

سخنان گهربارپیامبر اکرم حضرت محمد (ص)

فصل چهارم

اعضای لنفاوی

اعضای لنفاوی

جهت هرچه مطلوب‌تر ساختن تداخلات سلولی مورد نیاز جهت آغاز پاسخ‌های دفاعی اختصاصی، سلول‌های دفاعی در بافت‌های خاص، تجمع یافته‌اند. نظیرسایر اعضای بدن، واحد سازندهٔ اعضای لنفاوی نیز سلول‌ها می‌باشند. عمده‌ترین سلول‌های موجود در این اعضا عبارتند از:

۱. لنفوسیت‌ها که عمدتا" مشتمل بر لنفوسیت‌های T و لنفوسیت‌های B هستند که این سلول‌ها قادر به شناسایی اختصاصی عوامل محرک بیگانه یا همان آنتی‌ژن‌ها[۱] می‌باشند. لنفوسیت‌های T در تقویت پاسخ‌های سلولی و لنفوسیت‌های B پس از تمایز یافتن به پلاسماسل در تولید پادتن یا آنتی‌بادی[۲] نقش دارند.
۲. ماکروفاژها که مرحلهٔ نهایی تکامل منوسیت‌ها هستند. در واقع، منوسیت‌ها پس از ورود به بافت‌های بدن به ماکروفاژها تمایزمی‌یابند. وظیفهٔ اصلی ماکروفاژها، بلع عوامل محرک و نابودسازی آنهاست. ضمن آنکه با عرضهٔ عوامل بیگانه به لنفوسیت‌های T به آنها کمک می‌نمایند تا عوامل بیگانه راشناسایی نمایند.
۳. سلول‌های دندریتیک[۳]؛ این سلول‌ها به لحاظ زوائد سیتوپلاسمی خود، سلول‌های دندریتیک نامیده می‌شوند. دو نوع اصلی از سلول‌های دندریتیک در اعضای لنفاوی حضور دارند که یکی از آنها در ارتباط با لنفوسیت‌های T است و دیگری در فولیکول‌های[۴] لنفاوی موجود بوده و در ارتباط با لنفوسیت‌های B می‌باشد.

بافت‌های لنفاوی

بافت‌های لنفاوی که عمدتا" مشتمل بر تجمعات متراکم لنفوسیت‌ها هستـند. به طور گسترده‌ای در سراسر بدن انتشار دارند. این تجمعات ممکن است به صورت منتشر[۵] و یا اینکه به صورت تجمعات کروی یا تخم مرغی شکل تحت عنوان فولیکول لنفاوی باشند. در بافت لنفاوی منتشر، لنفوسیت‌های T و در فولیکول‌های لنفاوی ، لنفوسیت‌های B غالب هستند. اگر فولیکول‌ها سابقهٔ برخورد با عامل بیگانه را داشته باشند دارای مرکزی به نام مرکز زایا خواهند بود. به بافت‌های لنفاوی بطور مشخص در مناطقی که در معرض عوامل آسیب رسان هستند، برخورد می‌شود. از آنجایی که اپی‌تلیوم باعث جدا ساختن تقریبا" تمامی بافت‌ها از محیط خارج می‌شود، لذا مجاورت اغلب بافت‌های لنفاوی با اپی‌تلیوم، چندان تعجب آور نیست، تمامی این بافت‌های لنفاوی را در گروهی تحت عنوان « بافت های لنفاوی وابسته به اپی‌تلیوم[۶]» ، طبقه بندی کرده‌اندکه برحسب موقعیت دقیق آنها، ممکن است به صورت بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط[۷] باشند یا آنکه مربوط به پوست بوده و سیستم ایمنی پوست[۸] را تشکیل دهند. لوزه‌ها یا پلاک‌های پریر[۹] روده از جمله بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط هستند. بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط نیز برحسب موقعیت مکانی به سه زیرگروه تقسیم می‌شوند:

بافت‌های لنفاوی وابسته به روده[۱۰] (نظیر پلاک‌های په یر و آپاندیس)

بافت‌های لنفاوی وابسته به برونش[۱۱] که در مجاری تحتانی تنفسی به آنها برخورد می‌شود.

بافت‌های لنفاوی وابسته به حلق بینی یا نازوفارنکس[۱۲]

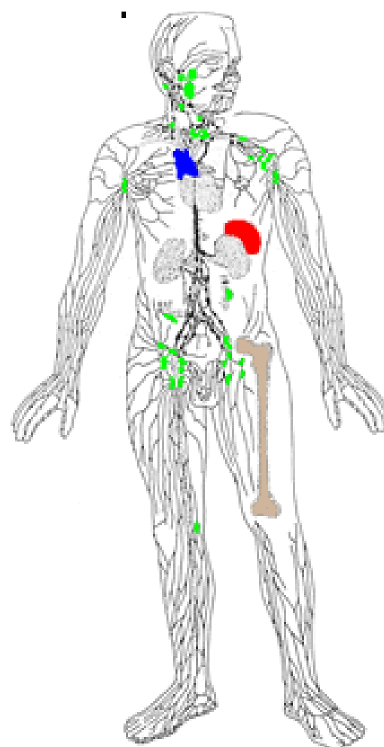
1. Antigens
2. Antibody
3. Dendritic cell
4. Follicles
5. Diffused
6. Epithelium-Associated Lymphoid Tissues
7. Mucosa-Associated Lymphoid Tissues (MALT)
8. Skin Immune System (SIS)
9.Peyer’s Patches
10. Gut-Associated Lymphoid Tissues (GALT)
11. Bronchial-Associated Lymphoid Tissues (BALT)

تمامی بافت‌های لنفاوی به عنوان مناطقی برای تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها به حساب می‌آیند.

اعضای لنفاوی عمدتا" مشتمل بربافت‌های لنفاوی هستند.اعضای لنفاوی به دودسته‌تقسیم‌می‌شوند:

- اعضای لنفاوی اولیه یا مرکزی[13]یا زایا–دراین اعضاء تکامل لنفوسیت‌هارخ می‌دهد. به عبارت دیگر،این اعضاء به‌عنوان مراکزی جهت زایش لنفوسیت‌هابه حساب می‌آیند.از جمله این اعضامی‌توان به تیموس، مغز استخوان، کبدجنینی وکیسهٔ زرده[14]جنین اشاره کرد.
- اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی[15] –لنفوسیت‌ها پس از تکامل ، به این اعضا مهاجرت نموده و منتظر برخورد با عوامل بیگانه (نظیر آنتی‌ژن) می‌شوند. نمونهٔ این اعضا طحال و گره‌های لنفاوی[16] می‌باشند. شایان ذکر است که دراکثر موارد، بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط و پوست را نیز جزو اعضای لنفاوی ثانویه طبقه بندی می‌کنند.

در شکل ۱، انواع اعضای لنفاوی اولیه و محیطی را مشاهده می‌کنید. در زیر به معرفی اعضای لنفاوی اولیه و محیطی پرداخته شده است.



شکل ۱: موقعیت اعضای لنفاوی اولیه و محیطی در انسان

12. Nasopharyngeal-Associated Lymphoid Tissues (NALT)
13. Central
14. Yolk Sac
15. Peripheral
16. Lymph nodes

تیموس

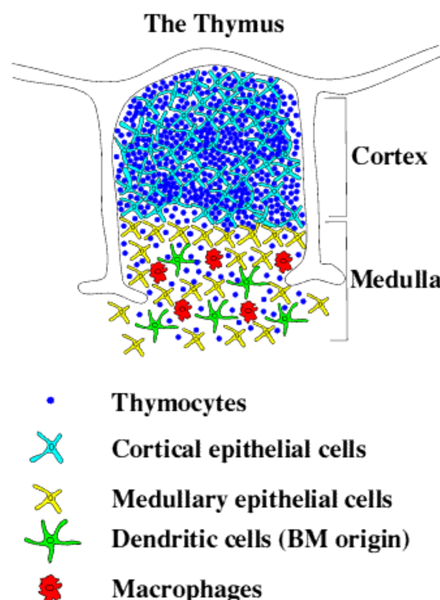
تیموس، محل تکامل لنفوسیت‌های T است. این عضو در ناحیهٔ پشت و فوقانی استخوان جناغ[۱۷] واقع شده است. اندازه تیموس در طول زندگی متغیر می‌باشد، به طوری که در زمان تولد، حدود ۱۵–۱۰ گرم وزن داشته و حداکثر وزن را درهنگام بلوغ دارد (حدود ۴۰–۳۰ گرم). البته اگر نسبت وزن تیموس به وزن بدن در نظر گرفته شود، باید عنوان کرد که بالاترین رقم این نسبت، به هنگام تولد است، پس از بلوغ، تیموس دچار تحلیل تدریجی می‌گردد، به طوری که به تدریج توسط بافت چربی جایگزین می‌شود و در یک فرد میانسال ، وزن آن به حدود ۱۰ گرم می‌رسد. تحلیل تیموس تحت کنترل هورمون‌های استروئیدی است (هم هورمون‌های جنسی و هم کورتیزول). در مورد سایر بافت‌های لنفاوی نیز به تحلیل تدریجی آنها برخورد می‌شود، اما این امر در مورد تیموس ، قابل توجه‌تر از سایر بافت‌ها و اعضاست.

تیموس، واجد دو لوب[۱۸] راست و چپ است که توسط بافت همبندی به یکدیگر متصل شده‌اند. اطراف تیموس را کپسول ظریفی از بافت همبندی احاطه کرده که از این کپسول، تیغه‌های[۱۹] متعددی جدا شده و به درون تیموس امتداد می‌یابند، هر لوب، به وسیلهٔ این تیغه‌های فیبروزه، به لبول‌های[۲۰] متعددی تقسیم می‌شود که هر لبول، قطری بین ۰/۵ تا ۲ میلی‌متر داشته و مشتمل بر یک قسمت قشری یا کورتکس[۲۱] و یک قسمت مرکزی یا درونی به نام مدالا[۲۲] می‌باشد. قسمت قشری یا کورتکس، واجد مجموعهٔ متراکمی از لنفوسیت‌های T است ، در حالی که در قسمت مدالا، تعداد کمتری از لنفوسیت‌ها حضور دارند. در سرتاسر تیموس، به سلول‌های اپی‌تلیال نیز برخورد می‌شود که در تولید هورمون‌های تیموسی نقش مهمی دارند. در قسمت مدالا، ساختمان‌هایی به نام جسم هاسل[۲۳] وجود دارند که مشتمل بر حلقه‌های فشرده از سلول‌های اپی‌تلیال بوده که احتمالاً در حال مرگ هستند.

شایان ذکر است که تیغه‌ها فقط تا انتهای ناحیهٔ کورتکس امتداد یافته‌اند، بنابراین لبول‌ها، فقط از ناحیهٔ کورتکس از یکدیگر مجزا می‌باشند و قسمت مدالا ایا مرکزی آنها به یکدیگر پیوسته است (شکل ۲).

---

17. Sternum
18. Bilobed
19. Septa
20. Lobules
21. Cortex
22. Medulla
23. Hassal’s Corpuscle



شکل ۲: قسمتها و سلولهای مختلف تیموس

تیموس از لحاظ جریان خون، غنی بوده، همچنین دارای عروق لنفاوی وابران نیز می‌باشد که لنف تیموس را به داخل گره‌های لنفاوی مدیاستن[۲۴] حمل می‌نمایند. محل ورود و خروج عروق از طریق تیغه‌هاست.

همانطور که در ابتدا اشاره شد، تیموس محل تکامل لنفوسیت‌های T است که سلول‌های اصلی جهت ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی به حساب می‌آیند. منشأ سلول‌هایی که قرار است تا در تیموس به صورت لنفوسیت‌های T تکامل پیدا کنند، از مغز استخوان است. این سلول‌های اجدادی، از طریق کورتکس وارد تیموس می‌شوند. در آنجا، دستخوش تقسیم شده و از بین سلول‌های تکثیر یافته، تنها درصد کمی از آنها (حدود ۳۰–۱۰ درصد) به صورت لنفوسیت‌های T بالغ، تیموس را ترک می‌کنند، گاه از لنفوسیت‌هایT موجود در تیموس، به عنوان تیموسیت[۲۵] یاد می‌شود. جهت خروج از تیموس، از طریق مدالا وارد جریان خون شده وسپس به سمت اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی مهاجرت می‌نمایند.

شایان ذکر است که در خلال تکامل لنفوسیت‌های T در کورتکس، در ابتدا، لنفوسیت‌های T یاد می‌گیرند تا در آینده، آنتی‌ژن را در کنار مولکول MHC[۲۶] (مجموعهٔ اصلی سازگاری بافتی) شناسایی کنند. سپس آندسته از لنفوسیت‌هایی که قویا" آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کند، توسط ماکروفاژهای قسمت کورتکس حذف می‌شوند تا در آینده ، خطری متوجه فرد نگردد.

لنفوسیت‌های T، ضمن تکامل خود در تیموس، مولکول‌های لازم جهت فعالیت‌های آتی خود (نظیر CD3، CD4 یا CD8) را نیز کسب می‌نمایند تا به شکلی کاملا" تکامل یافته ، تیموس را ترک کنند.

مغز استخوان (Bone Marrow)

مغز استخوان، مشتمل بر بافت نرمی است که درون بسیاری از استخوان‌های بدن حضور داشته و محل تشکیل تمام سلول‌های خونی و لنفوسیت‌های T نابالغ در بزرگسالان می‌باشد. ضمن آنکه به عنوان مکانی جهت تکامل لنفوسیت‌های B نیز به حساب می‌آید.

24. Mediastinum
25. Thymocyte
26. Major Histocompatibility Complex

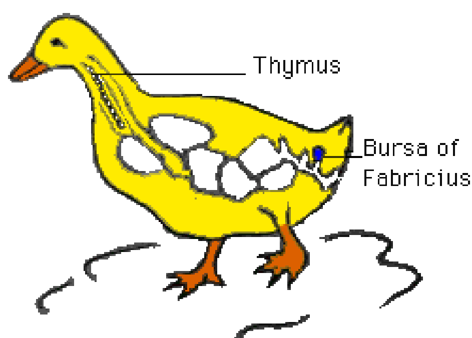
طی تکامل جنینی، تولید تمام سلول‌های خونی که از آن، تحت عنوان هماتوپویز[۲۷] یاد می‌شود، ابتدا در جزایر خونی کیسهٔ زرده و سپس در کبد و طحال اتفاق می‌افتد. این وظیفه، به تدریج به عهدهٔ مغز استخوان، به ویژه مغز مربوط به استخوان‌های پهن، گذاشته می‌شود. به طوری که در زمان بلوغ، هماتوپویز غالبا" در استخوان جناغ، مهره‌ها، دنده‌ها و استخوان‌های ایلیاک[۲۸] روی می‌دهد. مغز قرمز موجود در این استخوان‌ها، مشتمل بر یک شبکهٔ اسفنج مانند است که فضاهای خالی موجود در این شبکه، توسط سلول‌های چربی، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اجدادی سلول‌های خونی، اشغال شده است. اما مغز زرد استخوان، صرفا" شامل سلول‌های چربی است. بدین خاطر، هیچ نقشی در هماتوپویز ندارد و فقط مغز قرمز استخوان به عنوان عضو (بافت) لنفاوی اولیه به حساب می‌آید.

در مغز قرمز، سلول‌های نابالغ ، پس از طی مراحل تکامل، از سینوس‌های عروقی موجود در مغز استخوان عبور نموده، سپس وارد گردش خون می‌شوند. در صورت آسیب دیدگی مغز استخوان، کبد و طحال می‌توانند وظیفهٔ هماتوپویز را به عهده گیرند.

تمام سلول‌های خونی ازیک سلول بنیادی[۲۹] مشترک نشأت می‌گیرند که این سلول، برحسب اینکه تحت اثر کدامیک از مولکول‌های دخیل در هماتوپویز قرار گیرد، می‌تواند به یکی از رده‌های اریتروئید (برای تولید گلبول قرمز)، مگاکاریوسیتیک (برای تولید پلاکت)، گرانولوسیتیک (برای تولید نوتروفیل، بازوفیل یا ائوزینوفیل)، منوسیتیک (برای تولید منوسیت‌ها) و لنفوسیتیک (برای تولید لنفوسیت B ، T و یا سلول‌های NK) تمایز یابند.

بورسا فابریسیوس[۳۰]

در پرندگان، یک عضو لنفاوی به نام بورسا فابریسیوس وجود دارد که از جمله بافت‌های لنفاوی وابسته به روده (GALT) بوده (شکل ۳) و محل اصلی تکامل لنفوسیت‌های B در پرندگان می‌باشد. در پستانداران ، به این عضو برخورد نمی‌شود، ضمن آنکه هیچ عضوی معادل یا مشابه بورسا در این جانوران، یافت نمی‌گردد.



شکل ۳: موقعیت بورسا فابریسیوس در پرندگان

27. Hemotopoiesis
28. Iliac
29. Stem cell
30. Bursa of Fabricius

طحال

طحال یک عضو لنفاوی بزرگ و تخم مرغی شکل و عضو اصلی جهت شکل گیری پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌هایی است که توسط خون حمل می‌شوند. در افراد بالغ، وزن این عضو، حدود ۱۵۰ گرم است و در ربع فوقانی و چپ شکم واقع شده است. برخلاف گره‌های لنفاوی ، طحال فاقد رگ‌های لنفاوی آوران است. طحال، توسط یک شریان طحالی، خون رسانی می‌شود که در ناحیهٔ ناف (hilum) وارد این عضو می‌شود و پس از ورود، به شاخه‌های کوچکتر منشعب می‌شود در حالیکه همچنان دورتادور آن را ترابکولای فیروزه حفاظتی احاطه کرده است که این ترابکولاها، شاخه‌هایی هستند که از کپسول فیبروزهٔ دور طحال، بداخل طحال منشعب شده‌اند. آرتریول‌های کوچک، توسط پوششی از لنفوسیت‌ها احاطه شده‌اند که این قسمت‌ها به عنوان نواحی مربوط به سلوهای T در طحال محسوب می‌شوند. به لحاظ موقعیت آناتومیک این نواحی مرفولوژیست‌ها آنها را غلاف‌های لنفاوی دور آرتریول‌ها[۳۱] نامگذاری کرده‌اند.

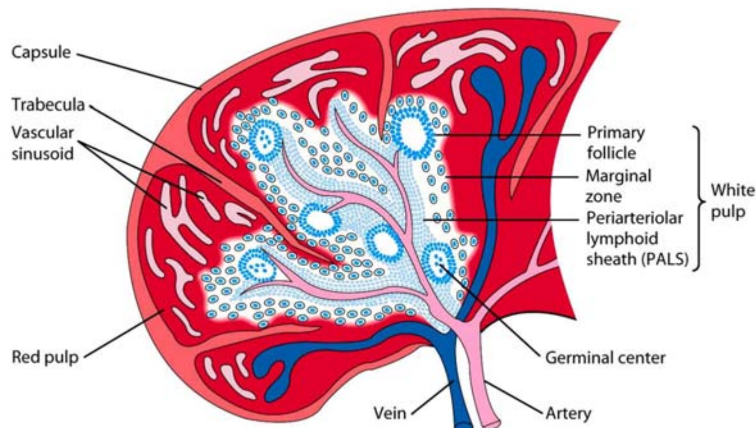
همچنین می‌توان در اطراف غلاف لنفاوی دورآرتریول، فولیکول‌های لنفاوی را ملاحظه کرد که برخی از آنها دارای مراکز زایا هستند. نظیر گره‌های لنفاوی، این فولیکول‌ها به عنوان نواحی مربوط به سلول‌های B به حساب می‌آیند. فولیکول‌ها توسط حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها احاطه شده‌اند، که از این حلقه به عنوان ناحیهٔ حاشیه‌ای[۳۲] یاد می‌شود.

این بافت‌های لنفاوی متراکم (نواحی مربوط به سلول‌های T و B و نواحی حاشیه‌ای)، در مجموع، پالپ سفید طحال را تشکیل می‌دهند. آرتریول‌ها در نهایت به سینوزوئیدهای عروقی ختم می‌شوند که در آنها به تعداد بالایی از گلبول‌های قرمز، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک ، لنفوسیت‌های پراکنده و پلاسماسل‌ها برخورد می‌شود که به این قسمت پالپ قرمز گفته می‌شود (شکل ۴). سینوزوئیدها به نوبهٔ خود به ونول‌ها یا وریدچه‌ها ختم می‌شوند که این وریدچه‌ها با پیوستن به یکدیگر، ورید طحالی را بوجود می‌آورند که خون را از طحال خارج نموده و وارد جریان باب[۳۳] می‌شود.

نظیر گره‌های لنفاوی ، در طحال نیز انواع مختلف لنفوسیت‌ها در بخش‌های متفاوتی مستقرشده‌اند و مکانیسم استقرار آنها در هر دو این اعضا مشابه یکدیگر است. آنتی‌ژن‌ها و لنفوسیت‌ها از طریق سینوزوئیدهای عروقی وارد طحال می‌شوند. در پاسخ به عوامل کموتاکتیک، سلول‌های T جذب نواحی مربوط به غلاف دور آرتریول‌ها و سلول‌های B وارد فولیکول‌های لنفاوی می‌شوند.

طحال همچنین به عنوان یک صافی مهم جهت تصفیهٔ خون به حساب می‌آید. ماکروفاژهای پالپ قرمز طحال، خون را از وجود میکرب‌ها و سایر ذرات پاکسازی می‌کنند. در ضمن، طحال، مهمترین منطقه جهت فاگوسیتوز میکرب‌های پوشیده از آنتی‌بادی است. افراد فاقد طحال ، نسبت به عفونت توسط میکرب‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها حساس هستند، چرا که این میکرب‌ها در افراد طبیعی ، پس از پوشیده شدن توسط آنتی‌بادی از طریق فاگوسیتوز در طحال نابود می‌شوند.

31. Periarteriolar lymphoid sheaths
32. Marginal zone
33. Portal



شکل ٤: پالپ سفید و قرمز طحال

گره‌های لنفاوی (Lymph Nodes)

گره‌های لنفاوی، اعضایی هستند که در آنها شاهد شکل گیری پاسخ‌های دفاعی اختصاصی بر علیه عوامل محرک یا آنتی‌ژن‌های موجود در لنف هستیم چرا که دارای رگ‌های لنفاوی آوران هستند[۳۴] . بدین خاطر به عنوان مهمترین عضو جهت شکل‌گیری پاسخ‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های وارد شده به بافت‌های بدن به حساب می‌آید.

گره‌های لنفاوی مشتمل بر تجمعات کوچک کروی یا لوبیایی شکل و غنی از لنفوسیت‌ها هستند که در طول رگ‌های لنفاوی سراسر بدن واقع شده‌اند. اندازهٔ آنها از چند میلی‌متر تا بیش از دوسانتی متر متغیر است.

یک گره لنفاوی را می‌توان به سه بخش مختلف تقسیم کرد که عبارتند از قسمت قشری یا کورتکس، قسمت پاراکورتکس[۳۵] یا قسمت عمقی کورتکس و قسمت مرکزی یا مدالا. این سه قسمت از لحاظ جمعیت‌های سلولی با یکدیگر تفاوت دارند، بطوریکه در خارجی‌ترین قسمت که همان قسمت قشری یاکورتکس است، عمدتا" به لنفوسیت‌های B ، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فولیکولی برخورد می‌شود که فولیکول‌های لنفاوی را تشکیل داده‌اند که برحسب سابقهٔ برخورد آنتی‌ژنیک، بعضی از فولیکول‌ها اولیه و برخی دیگر ثانویه (دارای مرکز زایا) هستند.

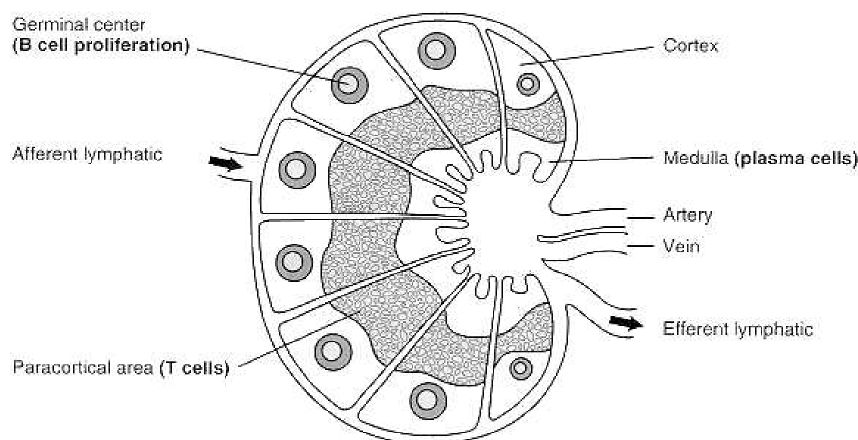
در قسمت پاراکورتکس که در زیر ناحیهٔ کورتکس قرارگرفته، عمدتا" به لنفوسیت‌های T و همچنین به سلول‌های دندریتیک معمولی برخورد می‌شود. در موش‌های فاقد تیموس قسمت پاراکورتکس دچار تحلیل شده است.

عمقی‌ترین ناحیه، مدالا می‌باشد که شامل جمعیت پراکنده‌ای از لنفوسیت‌ها و به ویژه، پلاسماسل‌هایی که در حال تولید آنتی‌بادی می‌باشند (شکل ۵).

هر گره لنفاوی، توسط کپسولی از جنس بافت همبندی غنی از کلاژن احاطه شده که توسط تعداد زیادی از رگ‌های لنفاوی آوران، در نقاط مختلف سوراخ می‌گردد. رگ‌های لنفاوی، لنف را بداخل فضای موجود در زیر کپسول ، تخلیه می‌نمایند. لنف از طریق کورتکس، وارد قسمت مدالا شده و گره لنفاوی را در قسمت ناف[۳۶] گره لنفاوی و از طریق رگ‌های لنفاوی وابران[۳۷] ترک می‌نماید.

34. Afferent
35. Paracortex
36. Hilum
37. Efferent

جریان خون، توسط یک شریان از قسمت ناف وارد گره لنفاوی می‌شود. این شریان در ناحیهٔ کورتکس، انشعاب یافته و مویرگ‌ها را تشکیل می‌دهد. مویرگ‌ها به ونول‌ها ختم شده و در نهایت، از طریق وریدی که از ناف گره خارج می‌شود، گره لنفاوی را ترک می‌کند.



شکل ۵: نمایی از قسمتهای مختلف (کورتکس، پاراکورتکس و مدالا)، عروق خونی و لنفاوی یک عقدهٔ لنفاوی

سیستم ایمنی مخاطی

نظیر پوست، در سطوح مخاطی دستگاه‌های گوارش و تنفس نیز به لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کنندهٔ Ag ، برخورد می‌شود که باعث آغاز پاسخ‌های ایمنی علیه عوامل بیگانه بلع شده و یا استنشاقی می‌شوند. همانند پوست، اپی‌تلیوم مخاط به عنوان سد فیزیکی بین محیط خارج و داخل بدن به حساب می‌آید. بیشتر دانش ما در مورد ایمنی مخاطی براساس مطالعاتی است که روی دستگاه گوارش انجام شده است. در مقابل ، اطلاعات چندانی در زمینهٔ پاسخ‌های ایمنی در دستگاه تنفس دراختیار نمی‌باشد، گو اینکه مجاری تنفسی،یک راه اصلی برای ورود عوامل بیگانه به حساب می‌آیند. به نظر می‌رسد که ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی در انواع مخاطات بدن ، احتمالا" مشابه یکدیگر باشند.

اکثر لنفوسیت‌های موجود در اپی‌تلیوم، سلول‌های T هستند. در انسان، اکثریت این سلول‌ها را سلول‌های $CD8^+T$ تشکیل می‌دهند. در انسان ، تنها حدود ۱۰٪ از سلول‌های T داخل اپی‌تلیوم واجد گیرنده‌های $\gamma\delta$ (گاما و دلتا) هستند، البته این رقم از درصد این سلول‌ها در سایر بافت‌ها بالاتر است. سلول‌های T داخل اپی‌تلیوم، تنوع بالایی از گیرنده‌های شناسایی کنندهٔ آنتی‌ژن را از خود نشان نمی‌دهند چرا که احتمالا" صرفا" در پاسخ به Ag های متداول وارد واکنش می‌شوند.

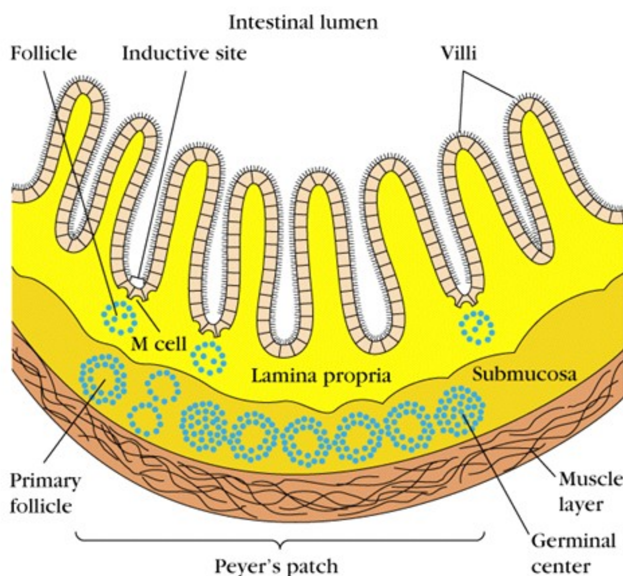
لامینا پروپریای روده واجد جمعیت مختلطی از سلول‌هاست که این سلول‌ها عبارتنداز : لنفوسیت‌های T که اکثر آنها $CD4^+$ بوده و به صورت فعال در آمده‌اند، تعداد بالایی از سلول‌های B و پلاسماسل‌های فعال، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ائوزینوفیل‌ها و مست‌سل‌ها.

علاوه بر بافت لنفاوی منتشر، سیستم ایمنی مخاطی واجد بافت‌های لنفاوی سازمان یافته نیز می‌باشد که مهمترین آنها پلاک‌های په‌یر در رودهٔ کوچک است نظیر فولیکول‌های لنفاوی طحال و گره‌های لنفاوی، نواحی مرکزی این فولیکول‌ها غنی از سلول‌های B بوده و غالبا" دارای مراکز زایا هستند. پلاک‌های په‌یر، همچنین واجد تعداد اندکی از سلول‌های $CD4^+$ T نیز می‌باشند که عمدتا" در فضای بین فولیکول‌ها قرار گرفته‌اند. در موش، ۷۰-۵۰٪ از کل لنفوسیت‌های موجود درپلاک‌های په‌یر را سلول‌های B و ۳۰-۱۰٪ را نیز لنفوسیت‌های T تشکیل می‌دهند.

بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال که روی پلاک‌های په‌یر قرار گرفته‌اند، سلول‌های تخصصی M (غشایی[۳۸]) هستند. این سلول‌ها فاقد میکرو ویلی (پرزهای کوچک) بوده و از لحاظ پینوسیتوز، فعال می‌باشند به طوری که باعث انتقال مولکول‌های بزرگ از لومن روده بداخل بافت‌های زیر اپی‌تلیوم روده می‌گردند. به نظر می‌رسد که سلول‌های M ، نقش مهمی در تحویل Ag به پلاک‌های په‌یر داشته باشند. البته شایان ذکر است که سلول‌های M ، فقط نقش حامل داشته و هیچ وظیفه‌ای در زمینۀ عرضۀ آنتی‌ژن ندارند (شکل ۶).

در آپاندیس نیز به فولیکول‌هایی مشابه پلاک‌های په‌یر، به فراوانی برخورد می‌شود ضمن آنکه می‌توان تعداد پایینی از این فولیکول‌ها را در بخش اعظم دستگاه‌های گوارش و تنفس ملاحظه کرد. لوزه‌ها نیز از جمله بافت‌های لنفاوی مخاطی می‌باشند که به پلاک‌های په‌یر شباهت دارند.

پاسخ‌های ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خوراکی از چند جنبۀ اصلی با پاسخ به آنتی‌ژن‌های وارد شده به سایر مناطق بدن تفاوت دارد. دو تفاوت اصلی عبارتند از مقادیر بالای IgA در سطوح مخاطی و القای تحمل در سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن به جای فعال شدن این سلول‌ها.



شکل ٦- اجزای یک پلاک په یر به عنوان یکی از اعضای لنفاوی وابسته به مخاط (MALT)

سیستم ایمنی پوست

پوست، واجد یک سیستم ایمنی خاص است که مشتمل بر لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کنندۀ آنتی‌ژن(APCها) می‌باشد. پوست، بزرگترین عضو بدن بوده و به عنوان یک سد فیزیکی مهم در برابر ورود عوامل خارجی به بدن به حساب می‌آید. علاوه بر این، پوست، نقش مهمی در شکل گیری پاسخ‌های ایمنی دارد. بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه از طریق پوست وارد بدن می‌شوند، لذا شاهد بروز بسیاری از پاسخ‌های ایمنی در این بافت می‌باشیم.

38. Membranous

اصلی‌ترین جمعیت سلولی موجود درپوست، کراتینوسیت‌ها[۳۹]، ملانوسیت‌ها[۴۰]، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیوم هستند. به نظر نمی‌رسد که کراتینوسیت‌ها و ملانوسیت‌ها نقش مهمی در پاسخ‌های دفاعی اختصاصی داشته باشند. البته کراتینوسیت‌هااز طریق تولیدانواع مولکول‌های التهابی نظیرسایتوکاین‌هادرپاسخ‌های غیراختصاصی والتهاب پوست نقش مهمی دارند.

سلول‌های لانگرهانس که در بالای سلول‌های لایۀ بازال واقع شده‌اند، به عنوان سلول‌های دندریتیک نابالغ به شمار می‌آیند. سلول‌های لانگرهانس، شبکه‌ای را در پوست تشکیل می‌دهند که آنها را قادر می‌سازد تا آنتی‌ژن‌هایی را که وارد پوست شده‌اند، به دام اندازند. این سلول‌ها به مجرد تحریک توسط سایتوکاین‌های التهابی ، زوائد خود را جمع نموده و چسبندگی خود را به سلول‌های اپیدرم، از دست می‌دهند که این امر، آنها را قادر به مهاجرت به درم می‌سازد. سپس از طریق جریان لنف، خود را به گره‌های لنفاوی می‌رسانند.

لنفوسیت‌های موجود در اپیدرم ، تنها حدود ۲٪ از کل لنفوسیت‌های موجود در پوست را تشکیل می‌دهند و اکثر آنها از جمله سلول‌های $CD8^+$ T هستند. درم نیز دارای لنفوسیت‌های T است که هم $CD4^+$ و هم $CD8^+$ بوده و عمدتا" در اطراف عروق خونی مستقر می‌باشند که از این لحاظ، مشابه بافت همبندی سایر اعضا است. لنفوسیت‌های T موجود در درم معمولا" به صورت فعال هستند. بسیاری از این لنفوسیت‌های T واجد یک کربوهیدرات سطحی هستند که نقش مهمی در جذب اختصاصی این سلول‌ها به داخل پوست دارد.

سایتوکاین‌ها

سایتوکاین‌ها[۴۱] ، پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌های ایمنی آزاد می‌شوند و در بروز بسیاری از اثرات این سلول‌ها، نقش دارند. سایتوکاین‌ها در پاسخ به میکرب‌ها وسایر عوامل محرک آزاد می‌شوند. شایان ذکر است که سایتوکاین‌های مختلف درتحریک پاسخ‌های گوناگونی از سلول‌های سیستم ایمنی نقش دارند. سایتوکاین‌ها باعث رشد، تمایز و فعال ساختن سلول‌ها می‌شوند. بدین خاطر، در بعضی موارد از این عوامل ، استفاده درمانی می‌شود ولی گاهی بدلیل تولید زیاده از حد این عوامل، ناگزیر به خنثی‌سازی آنها هستیم.

طبقه‌بندی سایتوکاین‌ها در ابتدا براساس منشأ سلولی آنها بوده است. سایتوکاین‌هایی را که توسط فاگوسیت‌های منونوکلئر تولید می‌شوند، را منوکاین[۴۲] وسایتوکاین‌هایی را که توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند، لنفوکاین[۴۳] می‌نامیدند. باپیشرفت علم، مشخص شد که یک پروتئین،ممکن است هم توسط لنفوسیت وهم توسط منوسیت وحتی توسط انواعی ازسلول‌های بافتی (نظیر سلول‌های اندوتلیال و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال) نیز تولید شود. لذا نام ژنریک سایتوکاین به این پروتئین‌ها داده شد. از آنجایی که اکثرسایتوکاین‌هاتوسط لکوسیت‌ها تولید شده و روی سایر لکوسیت‌ها اثر می‌گذارند، لذا این سایتوکاین‌ها را اینترلوکین[۴۴] نیز می‌نامند.

البته این نامگذاری چندان هم ایده‌آل نیست ،چرا که سایتوکاین‌هایی داریم که با وجود آنکه فقط توسط لکوسیت‌ها تولید شده و فقط روی لکوسیت‌ها نیز تأثیر می‌گذارند اینترلوکین نامیده نمی‌شوند. در مقابل، سایتوکاین‌هایی داریم که اینترلوکین خوانده می‌شوند، در حالیکه یا توسط سلول‌هایی به غیر از لکوسیت تولید می‌شوند و یا اینکه روی سلول‌هایی به غیر از لکوسیت‌ها اثر می‌گذارند، البته این نامگذاری تا حدی سودمند نیز بوده است ، چرا که هر سایتوکاین جدید به مجرد مشخص شدن ساختمان مولکولی آن به عنوان اینترلوکین نامیده می‌شود و ترتیب شماره‌گذاری اینترلوکین‌ها براساس ترتیب زمان کشف آنها می‌باشد، به عنوان مثال، اینترلوکین یک (IL-1) اولین اینترلوکینی است که کشف گردیده است.

---

39. Keratinocytes
40. Melanocytes
41. cytokines
42. Monokine
43. Lymphokine
44. Interleukin

خصوصیات کلی سایتوکاین‌ها

همانگونه که قبلا" نیز اشاره شد، سایتوکاین‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که در پاسخ به میکرب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها تولید شده وباعث هدایت و تنظیم واکنش‌های ایمنی یا التهابی می‌شوند. با وجود آنکه سایتوکاین‌ها از لحاظ ساختمانی متنوع می‌باشند، اما واجد خصوصیات مشترکی با یکدیگر می‌باشند:

۱) ترشح سایتوکاین، یک روند گذرا بوده و خود به خود محدود می‌شود، سایتوکاین‌ها معمولا" به صورت مولکول‌های پیش ساخته و ذخیره وجود ندارند و تولید آنها به مجرد فعال شدن سلول، آغاز می‌شود. سایتوکاین‌ها، به محض تولید شدن، سریعا" ترشح می‌شوند.

۲) هرسایتوکاین قادر به اثر بر چند نوع سلول بوده و برخی اثرات بین چند سایتوکاین، مشترک می‌باشند. به توانایی یک سایتوکاین جهت اثر بر چند سلول مختلف، پلیوتروپیسم[۴۵] گفته می‌شود. این خاصیت به سایتوکاین این اجازه را می‌دهد تا اثرات بیولوژیک متنوعی را به جا گذارد. به اثری که بین چندسایتوکاین مشترک است ، redundancy گفته می‌شود.

۳) سایتوکاین‌ها غالبا" روی تولید واثر سایر سایتوکاین‌ها اثر می‌گذارند. گاه این اثر در جهت تقابل با اثر سایتوکاین دیگر است مثلا" اینترفرون گاما[۴۶]، قادر به مقابله با اینترلوکین –۴ می‌باشد. و گاه در جهت تقویت اثر سایتوکاین دیگر است (مثلا" اینترلوکین یک قادر به تقویت اثر فاکتور نکروز تومور[۴۷]جهت تشدید التهاب است).

۴) اثرات سایتوکاین ممکن است یا به صورت سیستمیک و یا به صورت موضعی باشد. اثرات سیستمیک تنها درمورد سایتوکاین‌هایی دیده می‌شودکه نظیر هورمون‌ها قادربه القای اثرات اندوکرین[۴۸] باشند.لذا صرفا" سایتوکاین‌هایی که می‌توانند در غلظت‌های بالا تولید شوند، توانایی به جا گذاشتن اثرات سیستمیک را خواهند داشت، همانند اینترلوکین–۱ ، TNF و IL-6 که در بروز تب، لرز، تعریق، بالا رفتن میزان کورتیزول و لکوسیتوز در جریان التهاب حاد و شدید نقش دارند. البته، اثر سایتوکاین‌ها اکثرا" به صورت پاراکرین[۴۹] است، یعنی از یک سلول تولید شده و روی سلول مجاور اثر می‌گذارند و یا اینکه به صورت اتوکرین[۵۰] است که از یک سلول تولید شده و روی همان سلول اثر می‌گذارند، بدین خاطر عمدهٔ اثراتی که به سایتوکاین‌ها نسبت داده می‌شود، به صورت موضعی است .

۵) سایتوکاین‌ها جهت القای اثرات خود می‌بایست به گیرندهٔ مربوطه بر سطح سلول متصل شوند. اتصال سایتوکاین به گیرندهٔ خود، معمولا" از میل ترکیبی بالایی برخوردار است.

انواع سایتوکاین‌ها

طبقه‌بندی سایتوکاین‌ها به صورت‌های مختلف صورت پذیرفته است . ما در این قسمت ، سایتوکاین‌ها را براساس اثرات آنها تقسیم بندی می‌نماییم که عبارتند از:

۱. سایتوکاین‌های التهابی
۲. سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز[۵۱] یا ایجاد سلول‌های خونی
۳. سایتوکاین‌های ضد التهابی
۴. سایتوکاین‌های دخیل در ترمیم بافت.

البته باید توجه داشت که یک سایتوکاین ممکن است دارای دو اثر مختلف باشد.

45. Pleiotropism
46. Interferon-gamma
47. Tumour Necrosis Factor (TNF)
48. Endocrine
49. Paracrine
50. Autocrine
51. Hematopoiesis

۱- سایتوکاین‌های التهابی

سایتوکاین‌های این گروه ،یا از طریق تحریک عوامل دفاع ذاتی و یاعوامل دفاع اختصاصی و یا هر دو عمل می‌نمایند. در زیر به معرفی مهمترین سایتوکاین‌های این گروه پرداخته شده است:

- **اینترلوکین –۱ (IL-1) :** شاید بتوان آن را به عنوان مهمترین سایتوکاین التهابی به حساب آورد. غالبا" به همراه فاکتور نکروز تومور (TNF) اثر می‌نماید.

مهمترین سلول‌های تولید کنندهٔ IL-1، منوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌باشند. البته این سایتوکاین توسط بسیاری از سلول‌های دیگر نیز تولید می‌شود نظیر نوتروفیل‌ها،سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌ها، مست‌سل‌ها و سلول‌های دندریتیک. دو نوع از اینترلوکین–۱ موجود می‌باشند که عبارتند از: اینترلوکین–۱–آلفا(IL-1α) و اینترلوکین–۱–بتا(IL-1β). اینترلوکین–۱ درصورتی که در غلظت‌های پایین، ترشح شود باعث التهاب موضعی می‌شود، به عنوان مثال باعث القای بروز مولکول‌های چسبندگی بر سطح اندوتلیوم عروق خونی موضع التهاب می‌شود تا باعث جذب لکوسیت‌ها به منطقهٔ آزرده شوند. IL-1 ،قادر به تحریک انواع مختلف از سایر سلول‌ها نیز می‌باشد. به عنوان مثال می‌تواند باعث تحریک لنفوسیت‌های T ، به دنبال شناسایی با آنتی‌ژن شود. همچنین سبب القای تکثیر لنفوسیت های B، تحریک ماکروفاژها و فعال ساختن سلول‌های NK شود. این سایتوکاین می‌تواند از طریق القای آزاد سازی کلاژناز موجبات تخریب بافت نرم و از طریق همکاری در فعال ساختن استئوکلاست ، موجبات تخریب بافت سخت استخوان را فراهم آورد.

اما در صورتی‌که IL-1، در غلظت‌های بالا اثر نماید، اثرات آن به صورت سیستمیک خواهد بود. چرا که وارد گردش خون شده و باعث القای پاسخ فاز حاد[۵۲] می‌شود که درنتیجهٔ آن ، شاهد بروز تب و لرز، تعریق، بالا رفتن میزان کورتیزول خون، لکوسیتوز و افزایش تولید پروتئین‌های فازحاد (نظیر سرولوپلاسمین،فیبرینوژن،پروتئین‌های سیستم کمپلمان وCRP[۵۳]) خواهیم بود.

- **فاکتور نکروز تومور (TNF) :** سایتوکاین اصلی در پاسخ التهابی حاد نسبت به باکتری‌های گرم منفی و سایر عوامل عفونی است. در ابتدا، TNF به عنوان ماده‌ای توصیف گردید که در سرم حیوانات تحریک شده با اندوتوکسین باکتریایی، موجود بوده و باعث نکروز سلول‌های توموری می‌گردید. البته در حال حاضر مشخص شده که این اثر TNF، یکی از اثرات سوء حاصل از غلظت‌های بالای این سایتوکاین است.

TNF نیز همانند IL-1، به دو شکل آلفا (TNF-α) و بتا (TNF-β) وجود دارد، ضمن آنکه از لحاظ اثرات التهابی ،شباهت بسیاری به IL-1 دارد. مهمترین سلول‌های تولید کنندهٔ آن نیز همانند IL-1 ،منوسیت‌ها و ماکروفاژها هستند. البته برخی دیگر از سلول‌ها نیز نظیر لنفوسیت‌های T،سلول‌های NK و مست‌سل قادر به ترشح TNF می‌باشند. مهمترین عامل محرک تولید TNF توسط ماکروفاژ، اندوتوکسین باکتریایی است. از جمله اثرات مهم این سایتوکاین می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- نظیر IL-1، اندوتلیوم عروق را وادار به بروز مولکول‌های چسبندگی می‌نماید.
- TNF،ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال را وادار به ترشح کموکاین‌ها[۵۴] می‌نماید که این عوامل، خود به عنوان زیرگروهی از سایتوکاین‌های التهابی می‌باشند که باعث تحریک حرکت جهت‌دار یا کموتاکسی[۵۵] لکوسیت‌ها به سمت موضع آسیب دیدگی می‌شوند.
- TNF همانند IL-1،در صورتیکه در غلظت‌های بالا اثر نماید، موجب بروز پاسخ فاز حاد التهاب می‌شود.

52. Acute Phase Response
53. C. Reactive Protein
54. Chemokines
55. Chemotaxis

- تولید طولانی مدت TNF ،از طریق کاهش اشتها و کاهش تولید لیپوپروتئین لیپاز که آنزیم مورد نیاز جهت آزادسازی اسیدهای چرب از لیپوپروتئین های خون است سبب تحلیل عضلات و سلول‌های چربی یا لاغری می‌شود که از آن ، تحت عنوان کاشکسی[۵۶] یاد می‌شود.
- حضور غلظت‌های بالای TNF در گردش خون، باعث بروز اختلالات متابولیک شدید می‌شود نظیر کاهش قند خون که علت آن ، افزایش مصرف گلوکز توسط سلول‌های عضلانی و عدم توانایی کبد جهت جایگزین ساختن گلوکز می‌باشد.
- TNF نیز همانند IL-1 ، قادر به مشارکت در تخریب بافت‌های نرم و سخت در جریان التهاب است .
- یکی از عوارض ناشی از عفونت‌های شدید توسط باکتری‌های گرم منفی، شوک سپتیک[۵۷] است که به صورت انعقاد منتشر داخل عروقی[۵۸]، کلاپس عروق و اختلالات متابولیک تظاهر می‌یابد که علت اصلی آن ،تولید مقادیر بالایی از TNF است.

- **اینترلوکین–٦ (IL-6) :** این سایتوکاین توسط منوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌ها در پاسخ به تحریکات التهابی ترشح می‌شود. اثرات التهابی آن مشابه IL-1 و TNF است. از جمله اثرات آن، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:
  - در غلظت‌های بالا، نظیر IL-1و TNF باعث القای پاسخ فاز حاد می‌شود.
  - تحریک تولید نوتروفیل‌ها در مغز استخوان
  - تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت‌های B
  - همکاری در تخریب بافت سخت استخوان

در زیر به معرفی سایتوکاین‌هایی پرداخته می‌شود که در جریان التهاب، باعث تحریک فعالیت سلول‌های دفاع اختصاصی یا لنفوسیت‌ها می‌شوند:

- **اینترلوکین –۲(IL-2):** در ابتدا، IL-2 را به عنوان فاکتور رشد لنفوسیت T معرفی کردند، اما بعدا" مشخص شد که این سایتوکاین دارای سایر اثرات مهم بر پاسخ‌های دفاع اختصاصی نیز می‌باشد.
  IL-2 توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شود. لنفوسیت‌های T بعد از شناسایی آنتی‌ژن و دریافت پیام دوم تحریکی خود، شروع به تولید IL-2 و گیرندهٔ آن می‌نمایند تولید IL-2 ، به صورت گذرا می‌باشد، از جمله اثرات مهم IL-2 ،می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:
  - تحریک تکثیر لنفوسیت‌های T
  - تحریک تکثیر و تمایز سایر سلول‌های ایمنی نظیر سلول‌های NK، حاصل اثر IL-2 بر سلول‌های NK ، ایجاد سلول‌هایی است که اصطلاحا" از آنها تحت عنوان سلول‌های کشندهٔ فعال شده توسط لنفوکاین[۵۹] یاد می‌شود. IL-2، همچنین باعث تحریک رشد وتکثیر لنفوسیت B و تحریک تولید آنتی‌بادی توسط این سلول می‌شود.
  - تحریک مکرر لنفوسیت‌های T توسط IL-2، باعث القای مرگ لنفوسیت‌های T می‌شود.
- **اینترلوکین–٤(IL-4) :** مهمترین سلول تولید کنندهٔ این سایتوکاین، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و مست‌سل‌ها می‌باشند. عمده‌ترین اثرات IL-4 عبارتند از:
  - تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت‌های B
  - تحریک تولید IgE و تکثیر مست سل‌ها، به عنوان مهمترین عوامل دخیل در آلرژی
  - تحریک تمایز لنفوسیت‌های Th_2 که پاسخ‌های ایمنی را به سمت ایمنی هومورال سوق می‌دهند.

56. Cachexia
57. Septic Shock
58. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)
59. Lymphokine Activated Killer (LAK) cells

- مقابله با اثرات اینترفرون گاما (IFN-γ) .

- **اینترلوکین-۵ (IL-5):** نظیر IL-4 مهمترین سلول‌های تولید کنندهٔ این سایتوکاین، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و مست‌سل‌ها می‌باشند.

اثرات عمدهٔ IL-5 مشتمل بر موارد زیر می‌باشند:

- فعال ساختن و تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل‌ها که از جمله اثرات بسیار مهم این سایتوکاین می‌باشد.
- تحریک رشد و تمایز لنفوسیت‌ها و تحریک تولید IgA .

- **اینترلوکین-۱۲(IL-12):** IL-12 نقش کلیدی در القای پاسخ‌های ایمنی سلولی دارد. البته در دفاع غیراختصاصی علیه میکرب‌های داخل سلولی نیزبه عنوان یک سایتوکاین مهم به حساب می‌آید.

مهمترین سلول‌های تولید کنندهٔ این سایتوکاین، ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک هستند.

اثرات عمدهٔ IL-12 ،عبارتند از :

- تحریک تولید اینترفرون گاما (IFN-γ) توسط لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK
- تحریک تمایز لنفوسیت‌های$CD4^+$ T به سمت لنفوسیت‌های Th_1 تولید کنندهٔ IFN-γ
- تقویت لیز سلول‌ها توسط لنفوسیت‌های $CD8^+$ T و سلول‌های NK

- **اینترفرون گاما (IFN-γ)**: IFN-γ به سایتوکاین‌های دستهٔ اینترفرون‌ها تعلق دارد. در ابتدا، به لحاظ مداخلهٔ (interference) این گروه از سایتوکاین‌ها در تکثیر ویروس‌ها، از آنها تحت عنوان اینترفرون یاد کردند.

اینترفرون‌ها مشتمل بر دو نوع می‌باشند: نوع I (type I) و نوع II (type II) . اینترفرون‌های نوع I مشتمل بر اینترفرون–آلفا (TFN-α) و اینترفرون –بتا(IFN-β) می‌باشند که مداخله در رشد ویروس‌ها، در اصل، مربوط به این نوع از اینترفرون‌ها می‌باشد. مهمترین سلول‌های تولیدکنندهٔIFN-αو IFN-β به ترتیب عبارت از لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها می‌باشند.

IFN-γ، اینترفرون نوع II است که اثرات قابل توجهی را روی پاسخ‌های دفاع اختصاصی به جا می‌گذارد.

مهمترین سلول‌های تولید کنندهٔ IFN-γ ، عبارت از سلول‌های NK، لنفوسیت‌های Th_1 و سلول‌های T سایتوتوکسیک ($CD8^+$) می‌باشند.

مهمترین اثرات IFN-γ عبارتند از:

- فعال ساختن ماکروفاژ، یکی از نام‌های قدیمی IFN-γ ،فاکتور فعال کنندهٔ ماکروفاژ[۶۰] می‌باشد که دلالت بر همین اثر دارد که قبل از سایر اثرات این سایتوکاین، کشف گردیده بود.
- تحریک بروز مولکول‌های MHC کلاس یک (I) و دو (II) و مولکول‌های کمک تحریکی[۶۱] بر سطح سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن (APC)
- تحریک تمایز سلول‌های$CD4^+$T به سمت سلول‌هایTh_1 و مهار تکثیر سلول‌های Th_2
- تحریک تولید بعضی از زیرکلاس‌های IgG (مثل IgG2a در موش) و مهار تولید IgE (و IgG1 در موش)
- فعال ساختن نوتروفیل‌ها
- تحریک فعالیت سیتولیتیک یا نابودسازی سلول هدف توسط سلول NK
- بروز نابجای مولکول‌های MHC کلاس دو بر سطح سلول‌هایی که در شرایط طبیعی ، فاقد این مولکول بر سطح خود می‌باشند.

دستهٔ دیگر از سایتوکاین‌های التهابی، مشتمل بر خانوادهٔ بزرگی از سایتوکاین‌های شبیه یکدیگر هستند که باعث تحریک حرکت جهت‌دار یا کموتاکسی لکوسیت‌ها از خون به سمت بافت آسیب دیده می‌شوند. به لحاظ اثر فوق، نام این خانواده را

60. Macrophage Activating Factor (MAF)
61. Costimulatory

کموکاین[62] گذارده‌اند که «کمو» از ابتدای واژه «کموتاکتیک» و «کاین» از انتهای واژهٔ «سایتوکاین» گرفته شده است. در واقع این عوامل، سایتوکاین‌های کموتاکتیک[63] هستندکه به اختصار از آنها تحت عنوان کموکاین یاد می‌شود. در زیر به معرفی کموکاین‌ها پرداخته شده است.

- **کموکاین‌ها:** مشتمل بر پلی‌پپتیدهای کوچک هستند. حدود ۵۰ کموکاین مختلف، تاکنون شناسایی شده است. کموکاین‌ها را براساس تعداد و موقعیت اسید آمینهٔ سیستئین[64] واقع در انتهای آمینی[65] مولکول، به دو دستهٔ عمده طبقه‌بندی کرده‌اند. این دو خانواده عبارتند از : ۱) کموکاین‌های CC ، که سیستئین‌های آنها مجاور یکدیگر می‌باشند و ۲) کموکاین‌های CXC ، که در آنها، دو اسید آمینهٔ سیستئین توسط یک اسید آمینهٔ دیگر از یکدیگر جدا شده‌اند. در جریان التهاب، کموکاین‌های CXC، عمدتا" روی نوتروفیل‌ها و کموکاین‌هایCC، عمدتا" روی منوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها اثر گذاشته و باعث تحریک مهاجرت این سلول‌ها می‌شوند.

  البته ، تعداد اندکی از کموکاین‌ها نیز وجود دارند که یا واجد یک سیستئین بود(C) یا اینکه دارای دو اسید آمینهٔ سیستئین هستند که توسط سه اسید آمینهٔ دیگر، از هم جدا شده‌اند (CX3C) .

کموکاین‌های CC و CXC عمدتا" توسط لکوسیت‌ها و انواع چندی از سلول‌های بافتی نظیر سلول‌های اندوتلیال ، اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها در پاسخ به تحریکات التهابی، همانند میکرب‌ها، IL-1 و TNF ، تولید می‌شوند.

از جملهٔ کموکاین‌های خانوادهٔ CXC ، می‌توان به اینترلوکین-۸(IL-8) و از جملهٔ کموکاین‌های خانوادهٔ CC ، می‌توان به RANTES ،Eotaxin و MIP-1[66] اشاره کرد.

اثرات مهم کموکاین‌ها عبارتند از:

- جذب سلول‌های دفاعی به موضع عفونت
- تنظیم ترافیک لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها در بافت‌های لنفاوی ثانویه که باعث می‌شوند تا لنفوسیت‌های T و B و سلول‌های دندریتیک به نواحی مختلف از بافت‌های لنفاوی مهاجرت نمایند، به عنوان مثال، استقرار لنفوسیت‌های B در فولیکول‌ها به واسطهٔ اثر کموکاین‌ها می‌باشد.

۲- سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز

در تمایز سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی مغز استخوان، برخی سایتوکاین‌ها نقش دارند که از آنها تحت عنوان فاکتورهای محرک کولونی[67] یاد می‌شود، چراکه باعث تحریک پیدایش کولونی‌های سلولی در کشت مغز استخوان می‌شوند. حروفی که در سمت چپ واژهٔ CSF ،گذاشته می‌شود، دلالت بر نوع کولونی‌های سلولی دارد که تحت اثر آن سایتوکاین، به وجود می‌آیند، نظیر GM-CSF[68] که باعث تحریک تولید کولونی‌های گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردد. البته تمام سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز به صورت CSF نامگذاری نشده‌اند.

از جملهٔ CSFها می‌توان به GM-CSF ، M-CSF[69] و G-CSF[70] اشاره کرد که به ترتیب درتحریک تولید گرانولوسیت‌ها- ماکروفاژها، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها نقش دارند.

سایر سایتوکاین‌های محرک هماتوپویز عبارتند از:

- **فاکتور سلول بنیادی (Stem Cell Factor) :** پس از تولید توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان، با اثر روی سلول‌های نابالغ بنیادی موجود در مغز استخوان، آنها را جهت اثر CSFها آماده می‌سازد.

---

62. Chemokine
63. Chemotactic Cytokine
64. Cysteine
65. N-terminal
66. Macrophage Inflammatory Protein-1
67. Colony Stimulating Factors (CSFs)
68. Granulocyte Macrophage-CSF
69. Macrophage- CSF
70. Granulocyte-CSF

- **اینترلوکین-۳(IL-3)** : از آن تحت عنوان CSF چند رده‌ای[71] نیز یاد می‌شود، چرا که باعث تحریک تمایز سلول‌های بنیادی و پیش ساز[72] مغز استخوان به سمت تمامی انواع سلول‌های خونی می‌شود. مهمترین تولید کنندهٔ IL-3 ،سلول‌های $CD4^+$ T است.
- **اینترلوکین-۷ (IL-7)**: توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان تولید می‌گردد و سبب تحریک تمایز سلول‌های پیش ساز به سمت لنفوسیت‌های B و T می‌شود.
- **سایر سایتوکاین‌های هماتوپویتیک :**
  - اینترلوکین-۹(IL-9) که در پیدایش بعضی از رده‌های سلول T و مست‌سل‌ها نقش دارد.
  - اینترلوکین-۱۱(IL-11): که توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان تولید شده و در تحریک تولید مگاکاریوسیت‌ها نقش دارد. بدین خاطر، در بیماران دچار نقص پلاکت‌ها، از این سایتوکاین، استفادهٔ درمانی می‌شود.

۳- سایتوکاین‌های ضد التهابی

- مهمترین سایتوکاین این دسته، TGF-β یا فاکتور رشد ترانسفورمه کننده[73] است که اثر اصلی آن، مهار تکثیر و فعالیت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها می‌باشد. TGF-β به سه شکل حضور دارد: TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3.

سلول‌های دفاعی، عمدتا" به تولید TGF-β1 می‌پردازند.

از جمله مهمترین اثرات این سایتوکاین، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- مهار تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و مهار فعالیت ماکروفاژها
- تحریک لنفوسیت B به منظور تولید IgA ، چرا که در مقایسه با IgM و IgG، IgA به لحاظ عدم فعال ساختن کمپلمان، قادر به تولید عوامل التهابی از اجزای سیستم کمپلمان نبوده، لذا در جهت فرو نشاندن التهاب عمل می‌نماید.

- **اینترلوکین-۱۰(IL-10):** این سایتوکاین را می‌توان به لحاظ مهار ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک به عنوان سایتوکاین مهار کنندهٔ ایمنی ذاتی و ایمنی سلولی به حساب آورد.

IL-10 ،عمدتا" توسط ماکروفاژهای فعال و پس از آن، توسط سلول‌های Th_2 و کراتینوسیت‌ها تولید می‌شود.

مهمترین اثرات IL-10 عبارتند از:

- مهار تولید IL-12 توسط ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک و از آنجایی که IL-12 ، مهمترین سایتوکاین جهت تمایز لنفوسیت‌های Th_1 و لذا شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی سلولی است، لذا IL-10 سبب مهار پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌شود.
- مهار بروز مولکول‌های MHCکلاس II و مولکول‌های کمک تحریکی برسطح ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک ، بدین ترتیب جلوی عرضهٔ آنتی‌ژن و لذا تحریک لنفوسیت‌های T گرفته می‌شود.

٤- سایتوکاین‌های دخیل در ترمیم بافت

این دسته از سایتوکاین‌ها، عمدتا" مشتمل بر آن دسته از فاکتورهای رشد هستندکه باتحریک رشد، مهاجرت و فعالیت فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضلانی صاف، سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های اندوتلیال، زمینه‌ساز ترمیم بافت می‌شوند. مهمترین سلول‌های تولید کنندهٔ آنها عبارتند از : ماکروفاژها، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌های T .

از جملهٔ این سایتوکاین‌ها می‌توان به فاکتور رشد فیبروبلاست[74]، فاکتور رشد مشتق از پلاکت[75]، فاکتور رشد اپیدرمال[76] و فاکتور رشد اندوتلیوم عروق[77] اشاره کرد.

71. Multilineage-CSF
72. Progenitor cells
73. Transforming Growth Factor-beta
74. Fibroblast Growth Factor (FGF)

TGF-β نیز علیرغم مهار تکثیر تمام سلول‌های دخیل در ترمیم بافت، به لحاظ تحریک فیبروبلاست‌ها جهت تولید کلاژن، به عنوان یک سایتوکاین ترمیمی نیز در نظر گرفته می‌شود.

استفاده درمانی از سایتوکاین‌ها

برخی سایتوکاین‌ها به لحاظ اثراتی که به ویژه در مقابل بیماریهای عفونی به جا می‌گذارند ، مورد استفاده درمانی قرار گرفته‌اند.

یکی از مهمترین سایتوکاین‌ها در این زمینه، اینترفرون گاما است که به لحاظ اثرات قابل توجهی که در جهت تقویت ایمنی سلولی و فعالیت ماکروفاژها به جا می‌گذارد جهت درمان انواعی از بیماریهای عفونی، نظیر عفونت‌های ویروسی(هرپس، آدنوویروس‌ها، پاپیلوماویروس‌های انسانی، HIV ،هپاتیت)، عفونت‌های باکتریایی (مایکوباکتریوم‌ها، کلامیدیا) ،عفونت‌های تک یاخته‌ای (لیشمانیاز)، عفونت‌های قارچی؛ بیماری‌های غیربدخیم و غیر عفونی همانند فیبروز ریه، فیبروز کبد، آترواسکلروز[۷۸] ، مالتیپل اسکلروز[۷۹]، پسوریازیس[۸۰]، بیماری گرانولوماتوز مزمن[۸۱]، اختلالات آلرژیک نظیر آسم، لوپوس سیستمیک اریتماتوز[۸۲] و بیماریهای بدخیم نظیر سرطان معده، سرطان پروستات، سرطان ریه، سرطان پستان و غیره مورد استفاده قرار گرفته است.

از جمله سایر سایتوکاین‌هایی که مورد استفادهٔ درمانی قرار گرفته‌اند، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- **IL-12 :** با توجه به نقش این سایتوکاین در هدایت پاسخ‌های ایمنی سلولی و تقویت تمایز سلول‌های Th_1 ، لذا در مواردیکه ،هدف تقویت ایمنی سلولی باشد، نظیر مقابله با پاتوژن‌های داخل سلولی، استفاده از این سایتوکاین، اهمیت می‌یابد. از IL-12 به عنوان ادجوان جهت واکسیناسیون علیه لیشمانیاز جلدی نیز استفاده شده است.
- **G-CSF و GM-CSF:** به لحاظ سیتوپنی در بیماران آلوده به HIV ، تجویز G-CSF و GM-CSF جهت جبران این اشکال ،کاربرد داشته است. همچنین برای اصلاح عملکرد نوتروفیل‌ها در برخی بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس (DM) ، این سایتوکاین‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در این زمینه، نیاز به انجام تحقیقات بیشتر است.

  همچنین جهت برطرف ساختن نوتروپنی حاد که ممکن است در پاسخ اولیه به بسیاری از عفونت‌های سیستمیک باکتریایی و قارچی اتفاق افتد، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در ضمن برای تقویت پیوند مغز استخوان، به همراه پیوند نیز تجویز شده‌اند.
- **IL-2** : به لحاظ اثرات توکسیک این سایتوکاین علیرغم قابلیت زیاد جهت فعال ساختن سلول‌های NK تجویز آن به طور مستقیم صورت نمی‌گیرد. لذا در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های NK بیمار رابا IL-2 ، مجاور می‌سازند و پس از تشکیل سلول‌های LAK ،آن‌ها را در شرایط کاملا" استریل به بدن بیمار انتقال می‌دهند.
- برخی ازسایتوکاین‌ها نیز به عنوان ادجوان درطراحی واکسن‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرند نظیر IL-1 ، IL-12 و IFN-γ تا اثر بخشی واکسن را تقویت کنند.

---

75. Platelet Derived Growth Factor (PDGF)
76. Epidermal Growth Factor (EGF)
77. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
78. Athero sclerosis
79. Multiple Sclerosis (MS)
80. Psoriasis
81. Chronic Granulomatous Disease
82. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

فصل پنجم

کمپلکس اصلی سازگاری نسجی

کمپلکس اصلی سازگاری نسجی
Major Histocompatibity Complex (MHC)

مقدمه :

MHC ، گروهی از ژنهای نزدیک بهم است که در تمام گونه‌های مهره‌داران (علی الخصوص پستانداران) یافت می‌شود و بصورت یک واحد ژنتیکی به ارث می‌رسد. به عبارت دیگر جایگاه ژنیMHC(MHC Locus) مجموعه‌ای از ژنهاست که بر روی کروموزوم خاصی قرار دارد. همچنین لکوس MHC شامل مجموعه‌ای از لوکوس‌های متعدد است که تشکیل یک هاپلوتیپ را می‌دهد.

کشف مجموعهٔ سازگاری نسجی (MHC) از نتایج جالب توجهی بود که از پایه‌گذاری علم پیوند اعضا بـه دسـت آمـد. اینکـه هرشخصی از لحاظ خصوصیات بیوشیمیایی و آنتی‌ژنیکی منحصر به فرد می‌باشد و در نتیجـهٔ تجربیـات و تمهیـدات پیونـد بافـت و اعضا، مسبب مشکلاتی می‌گردد. البته تا قبل از دههٔ ۴۰ قرن بیستم، اختلافات آنتی ژنیکی در گروههای مختلف خونی نیز به اثبـات رسیده بود. در این سالها بود که جرج اسنل (George Snell) و همکاران، تجربیات گرانقدری را بر روی موشهای آزمایـشگاهی نژادهای خالص انجام دادند که سرآغاز تحقیقات بعدی بر روی ایمونولوژی پیوند اعضاء بـود. نژادهـای خـالص موشـی کـه حاصـل آمیزش‌های مکرر بین افراد یک نسل می‌باشند و بعد از حـدود ۲۰ دوره، از لحـاظ ژنتیکـی بـا یکـدیگر هـم ژن و یـا سـین ژنیـک می‌گردند، الگوهای مناسب و دقیقی برای مطالعه در زمینه پیوند اعضا می‌باشند. چگونگی قبول پیوند در این موجودات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و این افراد، از آنجائیکه روی جفت کروموزوم خود و در تمام لوکوس‌های ژنتیکی، دارای توالی اسیدهای نوکلئیکی یکسان می‌باشند، با یکدیگر هوموزیگوت بوده و قادر به قبول پیوند بافت می‌باشد.

در این موجودات هیچگونه واکنش رد بافت بروز نمی‌یابد در حالیکـه موشـهای هـم نـژاد ولـی ناخـالص بـدلیل وجـود سـاختار پلی‌مورفیک در ژن‌ها،دچار وقایع تخریبی رد بافت می‌گردند. افراد مختلف یک نژاد خالص، در مورد ژنهای پلی‌مورفیـک، تنهـا یـک آلل از جمعیت اصلی را بروز می‌دهند، زیرا کاملا" هوموزیگوت می‌باشند، در حالیکه در جمعیت‌هـای ناخـالص و نژادهـای مختلـف، آلل‌های متفاوت بروز یافته و انواع مختلف آلل از یک لکوس ژنتیکی در افراد مختلف نژاد تظاهر می‌یابد. در این حالـت، ایـن افـراد نسبت به یکدیگر، آلوژن می‌باشند.

وقتی عضوی یا بافتی، از یک حیوان به حیوان دیگر پیوند زده می‌شود، نتیجـه بـه دو صـورت مـشاهده مـی‌گـردد. در صـورت ناخـالص بـودن حیـوان دهنـده و گیرنـده، نـسبت بـه یکـدیگر،سیـستم ایمنـی طـی فرآینـدی بـه نـام پـس زدن یـا رد نمـودن (rejection)،پیوند را تخریب می‌نماد. پس می‌توان نتیجه گرفت که پیوند بین حیوانات از یک نژاد خالص پذیرفتـه مـی‌شـود، در حالیکه پیوند بین حیواناتی که از نژادهای خالص و مختلف هستند (و یا اینکه افراد مختلـف یـک نـژاد ناخـالص هـستند) پـس زده می‌شود. بنابراین پاسخ به بافت پیوندی و روند شناسایی اجزاء مولکولی سطوح دیگر بین بافـت دهنـده و میزبـان گیرنـده، برمبنـای اصول ژنتیکی است. ژن‌های مسئول در سطوح آنتی‌ژنتیکی بافت پیوند شده، همان تشکیلات حاصله از جایگاه سازگاری نسجی یـا MHC می‌باشد. اینها همان ژنهای سازگاری نسجی می‌باشد. نهایتا"، تفاوت‌های موجود بین بافت بیگانه و خودی به دلیـل وجـود پلی مورفیسم در بین آلل‌های مختلف ژنهای سازگاری نسجی در یک جمعیت ناخالص می‌باشد.

بطور خلاصه :

سرنوشت بافت‌ها و اندام‌های پیوندی، بستگی به تعدادی عوامل دارد که مهمترین آنها، پاسخ ایمنی گیرنده به آنتی‌ژنهایی است که در سطح سلول‌های بافت دهنده سبب تحریک آن می‌گردد. MHC سبب تولید سیستم‌های آنتی‌ژنیکـی مـی‌شـود کـه مـستقر درسطح بافت بوده و اساس تفاوتهای ساختاری بافتی را در بین افـراد یـک گونـه تـشکیل مـی‌دهـد.MHC مـسئول کُـد نمـودن پروتئین‌های مخصوصی است‌که به توسط ژنهای‌مربوطه‌بر روی لکوس‌مربوطه،درتمام سلولهای بدن ظاهر می‌شود.

کلیات در مورد MHC

موش، کامل‌ترین موجودی است که تحقیقات مرتبط با MHC ،به دلیل امکان دسترسی به موش‌های خالص و مرکب در این گونه، بر روی آنها انجام گرفته است. در حالیکه امکان ایجاد نژاد خالص در سایر حیوانات و بخصوص انسان، غیرقابل اجرا می‌باشد. ناحیه MHC را در موش بنام H_2 نامگذاری نموده‌اند. این امر به دلیل نزدیکی بسیار این مجموعه با آنتی‌ژنهای گروه خونی بوده و حرف H از کلمه History و نیز Haematology الهام گرفته است. شماره گذاری مربوطه کد ۲ می‌باشد نیز سبب تمایز H_2 از مجموعهٔ اولیه $H(H_1)$ مربوط به گروه خونی است. کشفH_2 (یا همانMHC موش) کمک شایانی به پیشرفت علم ایمونولوژی نموده است. H_2 در موش بر روی کروموزوم شماره۱۷ می‌باشد.درانسان به‌دلیل فراوان‌تربودن پروتئین‌هایMHC درسطح لکوسیت‌ها، آن را آنتی‌ژنهای لکوسیتی انسانی یا Human Leukocyte Antigen (HLA) می‌نامند. MHC انسان که مسئول کد نمودن HLA می‌باشد، برروی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار دارد. لازم به ذکر است کهMHC انسان و موش از جمله پلی‌مورف‌ترین ژنهای بررسی شده در این موجودات می‌باشد. در سایر پستانداران نیز MHC تا حدودی از پلی‌مورفیسم بالایی برخوردار است.

چند نمونه از نامگذاری ژنهای سازگاری نسجی عمده در حیوانات:

Horse (ELA)، Chicken (BLA)، Sheep (OLA)، Dog (DLA)، RAT (RT)،Cattle (BOLA)،

O = Ovis
B = Bird
E = Equin
Bo = Bovin

خصوصیات ژنی MHC

MHC قطعه بزرگی از DNA انسانی به طول ۳۶۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می‌کند. این ژن در موش ۲۰۰۰ کیلو باز، طـول دارد. این مقدار در مقایسه با سایرژن‌ها خیلی زیاد است. به عنوان مثال یک ژن بزرگ غیر پلی‌مورف ۵۰ تا ۱۰۰ کیلو باز طـول دارد. یااندازهٔ کل ژنوم E..Coli، ۳۵۰۰ کیلو باز می‌باشد. MHC چون بسیار پلی مورف است و در آن ژنهای متعددی بفرم آلل در یک لکوس حضور دارند، دارای طول بسیاری است. از طرفی اصطلاحا" ، طول MHC را حدود ۴ سانتی مورگان حدس می‌زننـد. پـس احتمال کراس اور ژنهای MHC در هر تقسیم میوز،حدود ۴٪ می‌باشد. در مورد یکی از لکوس‌های MHC در انسان، لکـوس B می‌باشد که دارای ۱۵۰ آلل می‌باشد.

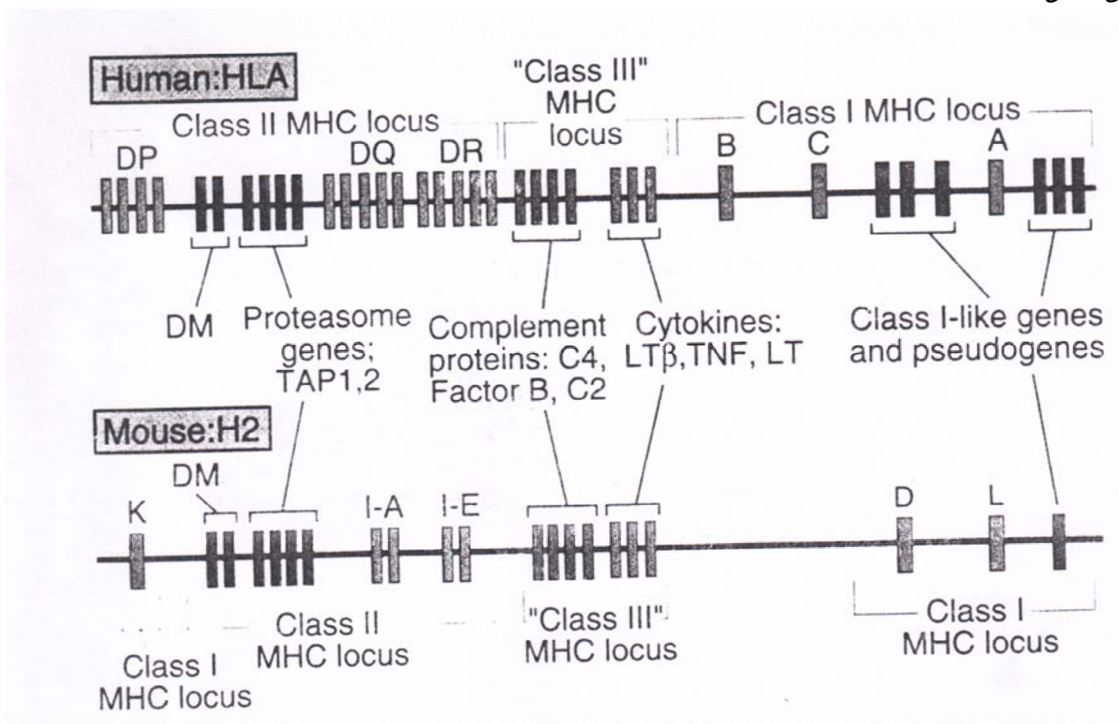
این نکته قابل ذکر است که در کمپلکس MHC ژن‌های غیرپلی‌مورف نیز موجودند که کد کننده پروتئین‌هایی هستند کـه در برخی پاسخ‌های ایمنی نقش دارند.

در انسان و موش سه لکوس ژنتیکی تحت عنوان کلاس- رژیون در منطقه MHC موجود است. ژنهای حاضـر در هریـک از این رژیون‌ها به تناسب اعمال ایمونولوژیک خود، دستخوش پلی‌مورفیـسم مـی‌باشـند. مجـددا" ذکـر مـی‌نمـاییم کـه جایگاههـای غیرپلی‌مورفیک نیز در مجموعهٔ MHC آنهم در دو کلاس موجود است. نامگذاری برای ژن‌های MHC و پروتئین‌های کد شـده توسط آنها براساس توالی و تشابهات ساختاری می‌باشد و در مورد همهٔ گونه های مهره‌داران به کار می‌رود.

مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I

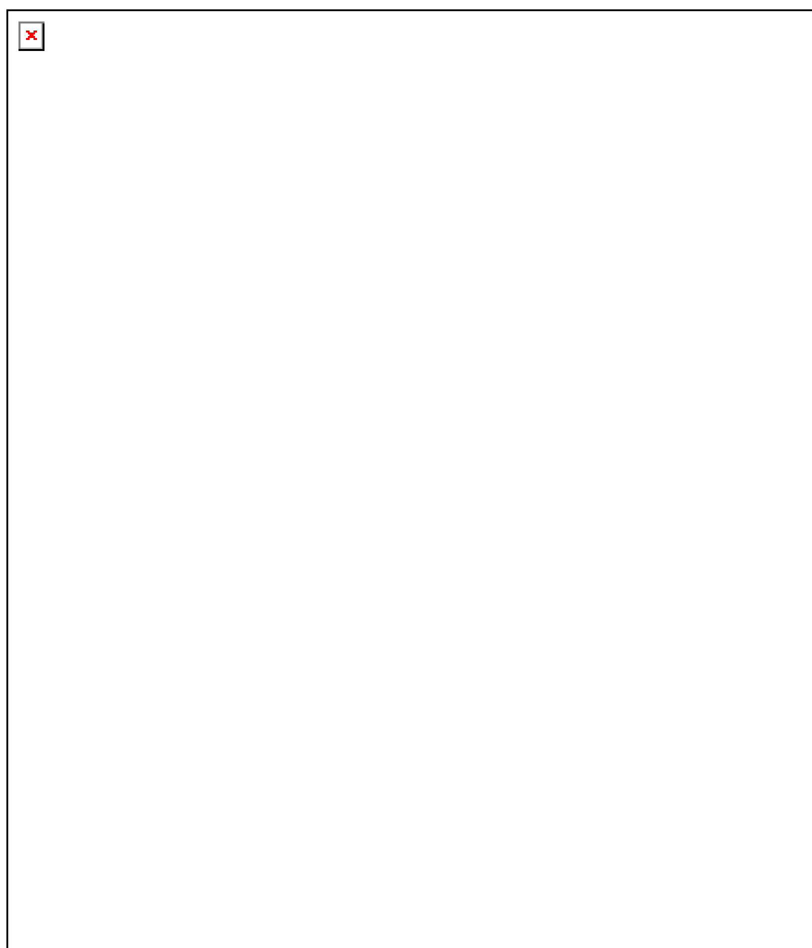
کلاس I: شامل ۳ ژن اصلی است که در انسان جایگاههای A، B و C نامیده شده است. از آنجائیکه مولکول‌های MHC در همه پستانداران ضرورتا" ساختمان و عمل مشابهی دارند، به عنوان مثال میتوان جایگاه کلاس I را در موش در مقایسه با انسان معرفی نمود. لوکوس شماره ۱ شامل دو جایگاه D و K و L که معادل همان A ،B و C انسان است. به همین علت شاخص‌های رد پیوند (به شکل شماره ۱ نگاه کنید، نقشه ژنتیکی لکوس‌های MHC در انسان و موش) در موش را تحت عنوان H2D ،2K و H2L می‌نامند. تحت لکوس K ، دورتر از منطقهٔ D و L و مجاور رژیون یا لکوس شماره II می‌باشد. در انسان ۲ ژن شبه کلاس I یا همان مجموعه غیرکلاسیک در دو طرف جایگاه A قرار دارد که تحت عنوان Pseuldogenes نیز نامیده می‌شود.

در کنار جایگاه L نیز یک منطقه مشابه فوق، ملاحظه می‌گردد. (شکل شماره ۱) حال به پردازیم به مولکول‌های کود شده توسط این مناطق.



شکل شماره ۱: ژن های لوکوس MHC. نقشه های شماتیک MHC انسانی (که کمپلکس HLA نامیده می شود) و MHC موش (که کمپلکس H2 نامیده می شود) نشان داده شده اند ژن های عمده ای که در پاسخ های ایمنی دخیل هستند، شرح داده شده اند. اندازهٔ ژن ها و فواصل بین آنها کشیده نشده اند.

مولکول‌های پروتئینی کلاس I که در سطح تمامی سلولهای هسته‌دار بدن قرار دارند از دو زنجیره پلی پیتیدی تشکیل شده‌اند که به طور غیرکووالان به هم متصل‌اند. زنجیر α یا زنجیره سنگین که توسط قطعات ژنی مربوط به مناطق α_1 ، α_2، α_3 کود میشود و با وزن مولکولی ۴۷-۴۶ کیلو دالتون در سطح سلولهای سوماتیک بدن قرار دارد. ۳/۴ کل پلی پپتید α در فضای خارج سلولی است،یک قطعه هیدروفوب در داخل غشاء قرار دارد و انتهای کربوکسیلی در درون سیتوپلاسم است (شکل شماره ۲)



زیر واحد بعدی یاهمان دومین زنجیره پپتیدی درکلاسI، به نـام $\beta 2$ microglobulin مـی‌باشـد کـه بـا ۱۲ کیلودالتـون وزن مولکولی به پیوند غیرکووالان با منطقه $\alpha 3$ زنجیره α برقرار می‌کند. (جالب است بدانیم کـه ژن کـد کننـده $\beta 2m$ در منطقـه‌ای خارج از لکوس MHC قرار دارد. در انسان روی کروموزوم شماره ۱۵ و در موش روی کروموزوم شماره ۲ می‌باشد. زنجیـره $\beta 2m$ پلی مورفیسم ندارد. در همهٔ MHC انسانی و سایر پستانداران دارندهٔ آن ثابت می‌باشد.

کلاس II :

اولین لکوسی که در کلاس دو کشف گردید، لکوس D می‌باشد. پروتئین کد شونده توسـط لکـوس D بـه نـام HLA-DR نامگذاری گردید. دو ژن دیگر در مجاورت لوکوس D قرار گرفته‌اند با نام DQ ، DP . معادل این دو لوکوس در موش بنام I-E ، I-A می‌باشند که از نظر نقش در پاسخ‌های ایمنی ارزش بسیاری دارد (Immune Associated) .

سه جایـگاه فرعی درهـر دو گونهٔ انـسان وموش تحت‌عنوان ژنهـایی‌که در مـراحل شناخـت و عرضهٔ آنتـی‌ژن نقش دارنـد، کشـف گـردیـده اسـت (Genes encoding proteins involved in antigen processing) در مورد نقـش ایـن ژنها و فراورده‌های آنان در پاسخ‌های ایمنی بعدا" مفصلا" توضیح داده خواهد شد. مولکول‌ها و پروتئین‌های انکود شـده از جایگـاه کلاس II نیز ساختار پلی پپتیدی دارند. کلاس II از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده که بصورت هترودایمر(دو تایی غیر جفت و قرینه) بطور غیرکووالان بهم متصل‌اند. یک زنجیره α با وزن مولکولی ۳۲ الی ۳۴ کیلو دالتون و زنجیرهβ با وزن مولکولی ۲۹ الـی

۳۲ کیلو دالتون . هر دو زنجیره پلی مورفیسم بالا دارند. این تشکیلات در شناسایی و عرضۀ آنتی‌ژن نقش به سزائی دارند. این نکته بسیار ویژه است که پروتئین‌های کلاس II فقط در سطح سلولهای صلاحیت دار ایمنی شامل (سلولهای عرضه کنندۀ Ag ، لنفوسیتهای T فعال ، لنفوسیتهای B و ماکروفاژها) موجودند. به همین علت عرضۀ Ag توسط این سلولها از ارزش بالایی برخوردار است (شکل شماره ۲ را نگاه کنید. از حیث ساختار شیمیایی زنجیره‌ها، دقت لازم بنمائید).

کلاس III :

جالب است که ژنهای کلاس III که در مجموعه MHC واقعند،مسئول تولید پروتئین‌هایی هستند که به وقایع پیوند بافت و نیز عرضۀ آنتی‌ژن ربطی ندارند. در سازگاری نسجی مطرح نمی‌باشند. این ژنها پروتئین‌های سیستم کمپلمان را کود می‌کنند و پروتئین‌های کمپلمان در پلاسما و مایعات بدن قرار می‌گیرند زیرا از اجزاء مهم ایمنی طبیعی و نیز ایمنی هومورال (با واسطه آنتی‌بادی) هستند. این منطقه واجد ژنهای پلی‌مورفیک (فرمهای آللیک) نیز می‌باشد. سایر ژنهای کلاس III تولید کننده پروتئین‌های دیگری بنام سیتوکاین می‌باشند که در مباحث آیندۀ ایمونولوژی در مورد آنها بحث می‌شود.

نکاتی که لازمست در مورد MHC بدانیم:

۱. ژن‌های MHC در هر فرد به صورت هم غالب (codominant) ظاهر می‌شود به عبارت دیگر در هر فرد آلل‌های MHC بر روی هر دو کروموزوم به ارث رسیده از والدین بارز می‌شوند. به این ترتیب ، حداکثر تعداد مولکولهای MHC در دسترس می‌باشند که می‌توانند در اتصال به آنتی‌ژنها و عرضۀ آنها بصورت متنوع نقش داشته باشند.
۲. به مجموع آلل‌های MHC موجود در هر کروموزوم،هاپلوتیپ می‌گویند. درانسان هر آلل HLA با یک عدد نمایش داده میشود. برای مثال هاپلوتیپ HLA یک فرد می‌تواند به ترتیب $HLA\text{-}A_2$، HLA-B5 و HLA-DR3 یا چیزی مثل این باشد.
۳. همۀ افراد هتروزیگوت دارای۲ هاپلوتیپ HLA هستند. در موش هرآلل H2 بایک حرف مشخص می‌شود و موش‌های خالص هموزیگوت فقط با یک هاپلوتیپ منفرد نمایش داده میشوند. مثلا“ $H\text{-}2K^K\text{-}\ IE^K D^K L^K$. در انسان فقط در موارد دوقلوهای مشابه ،هاپلوتیپ منفرد و یکسان به چشم می‌خورد.
۴. در بین تمام گونه‌های بررسی شده، ژن‌های MHC پلی مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم هستند.
۵. هرچه گونۀ موجودی از حیث واریاسون ژنتیکی بالاتر باشد،پلی‌مورفیس MHC گسترده‌تری دارد و در نتیجه واکنشهای رد پیوند نیز پاسخهای ایمنی گسترش فراوانتری یافته‌اند.

فصل ششم

سلولهای سیستم ایمنی

سلولهای سیستم ایمنی

مقدمه

ایمنی به عنوان میزان مقاومت بدن در مقابل بیماریها، بخصوص بیماریهای عفونی تعریف می‌شود و مجموعهٔ سلولها،بافتها و مولکولهایی که در برابر عوامل بیماریزا، مقاومت ایجاد می‌کنند، سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهند و واکنش هماهنگ شده که همکاری مؤثر این سلولها و مولکولها را در دفاع و مقاومت در مقابل میکروبهای بیماریزا سبب می‌شود، پاسخ ایمنی می‌نامند.

آنچه که در این بخش مورد بحث قرار می‌گیرد، سلولهای تشکیل دهنده پاسخ دفاعی می‌باشد این که چگونه تولید می‌شوند، گروهبندی آنها بر چه اساسی است و عمده ترین خصوصیات آنها چیست. بطور کلی سلولهای سیستم ایمنی به عنوان سلولهایی در گردش خون و لنف، بصورت اجتماعات مشخص در اعضاء و بافتهای لنفاوی خاص و نیز بصورت پراکنده در تمام نسوج بدن یافت می‌شوند. اینکه در بافتهای خاصی از بدن، گروه مشخصی از سلولهای ایمنی استقرار بیشتری می‌یابند، مربوط به جایگاه آناتومیکی آن ارگان می‌باشد، و نحوه گسترش سلولها در ارتباط با میزان کارائی بافت و نزدیکی به مجاری و محوطه‌های توخالی می‌باشد. مسلما" تشکیلات بافتی در مجاورت سطوح خارجی بدن نیاز عمده‌تری به حضور دائم سلولهای ایمنی دارد. بعنوان مثال،مخاطات از حیث تنوع،گسترش و فراوانی سلولهای ایمنی غنی‌تر می‌باشند. بافت چربی و عضله فاقد بسیاری از سلولهای صلاحیت دار ایمنی است و مغز به دلیل عملکرد ویژه حیاتی خود مانعی برای دخول بسیاری از سلولها می‌باشد،مگر در موارد خاصی از برخی عفونتها و ناهنجاریهای ارگانیک.

سلولهای سیستم ایمنی بسیار هتروژن می‌باشند، یعنی سیستم ایمنی از مجموعهٔ متنوعی از سلولها تشکیل شده است هرکدام از این سلولها قادرند در فرایندی ویژه، عملکرد شناسایی و تحریک را به اجرا درآورند. اکثریت آنها به دلیل دارا بودن گیرنده قادر به شناسایی اجزاء و فراورده‌های میکروبیولوژیک می‌باشند.

یکی از خصوصیاتی که سبب می‌شود سلولی به عنوان سلول صلاحیت دار ایمنی معرفی گردد همین پدیده شناسایی است . به همین دلیل است که تحریک پاسخ‌های ایمنی در مقابل میکربها و اجزاءآنها، تحت عنوان واکسیناسیون، مؤثرترین روش برای حفاظت افراد در مقابل عفونتهاست. سلولهای ایمنی علاوه برعملکرد شناسایی،روند پویا و گاهی مستمر را در مراحل بعد از شناسایی طی می‌کنند. آنها قادرند تحریک شده و سپس وارد فاز اجرایی گردند. هر دو مرحلهٔ شناسایی و تحریک می‌تواند اختصاصی یا غیراختصاصی باشد. بدین معنا که در صورت وجود گیرندهٔ اختصاصی در سطح سلول، سیستم ایمنی فقط در مقابل یک جزء یافرآوردهٔ خاصی تحریک شود. حتی عوامل حاصله از تحریک سلول، بصورت اختصاصی عمل نماید و این ناشی از تکامل عالی در سلسله جانوران است . مهره داران عالی به دلیل تنوع در مکانیسم‌های شناسایی و تحریک که حاصل تکامل ایمنی در آنهاست مقاومت‌های ویژه‌ای را در مقابل میکروارگانیسم‌های طبیعت دارند. پس ایمنی حاصله، ناشی از شناسایی، تحریک و اجرائی مکانیسم‌های اختصاصی است. این موضوع بدان معنی نیست که مهره‌داران عالی از اجزاء دفاع طبیعی و ذاتی بی‌بهره باشند. البته ایمنی غیراختصاصی به معنای فقدان مکانیسم‌های اختصاصی در بی‌مهرگان و مهره‌داران پست،بطور وسیع‌تری، مجری پاسخ‌های دفاعی است ولیکن میتوان اجزاء ، مولکولها و سلولهای مسئول این گروه از ایمنی را نیز در انسان و سایر مهره‌داران عالی جستجو نمود. ایمنی غیراختصاصی در این موجودات، شامل سلولهایی است که در عین غیراختصاصیت به دلیل وجود گیرنده‌هایی خاص، از نوعی اختصاصیت نیز برخوردارند. بدین معنا که عوامل شناسایی کننده قادرند بخشی از اجزاء و ترکیبات میکربها را که در بسیاری از میکروارگانیسمها مشترک است، بشناسند. درحقیقت این عوامل، نوعی بیگانگی را بصورت غیراختصاصی و طبیعی می‌شناسند.

در بعضی از منابع و متون ایمنی شناسی، ذکر گردیده است که سلولهای سیستم ایمنی دو گروه اصلی را تشکیل می‌دهند. اساس این گروه بندی مربوط به نحوهٔ عملکرد سلولهاست. گروه اول سلولهای تخصیص یافته که به دلیل وجود گیرنده، آنتی‌ژنهای میکربی را می‌شناسند و مراحل تحریک را آشکار ساخته و سپس به سلولهای گروه دوم که سلولهای مؤثر و اجرایی هستند، پیام لازم بمنظور دفع و نابودی میکربها را ارسال می‌نمایند. این مراحل بیشتر در نوع اکتسابی یا اختصاصی دفاع ایمنی می‌گنجد. چه بسیار حالاتی را در دفاع طبیعی شاهدیم که سلول شناسایی کننده خود مجری دفع و نابودی میکرب است. البته در تعداد محدود آنهم در طی روند بیگانه خواری ایمنی طبیعی در صورت وجود میکرب با تعداد بیشتر، نیاز به هماهنگی و همراهی سایر سلولها را اعلام نموده و در این صورت مجریان بیشتری به دفاع می‌پردازند. در این حالت سلولهای مؤثر نیازی به شناسایی اجزاء اولیهٔ میکروب ندارند.

معرفی چند سلولهای صلاحیت دار ایمنی:

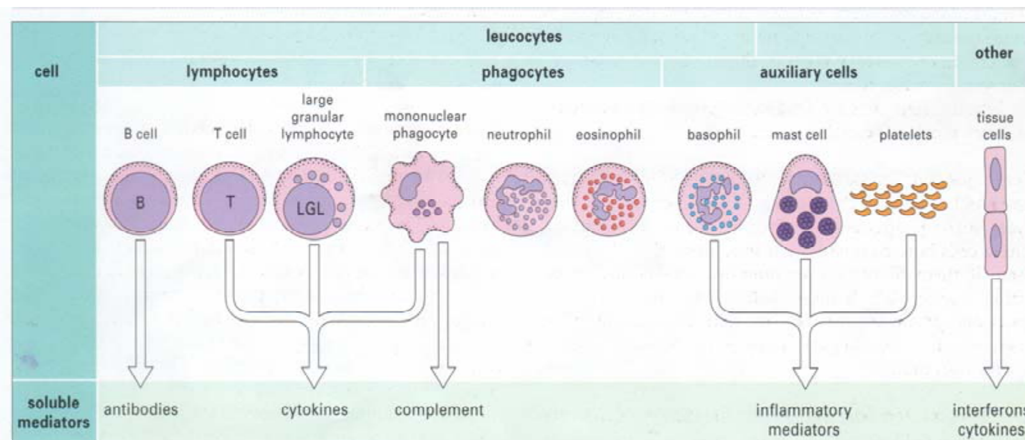
چند خصوصیت را ذکر می‌کنیم تا بدانیم، چه سلولی را می‌توان، سلول صلاحیت دار ایمنی اطلاق نمود:

۱. توسط تعدادی محدود و یا متنوع از گیرنده‌های سطحی و یا عمقی (داخل سیتوپلاسمی) قادر به شناسایی عامل بیگانه باشد(برطبق تعاریف بالا، این گیرنده یا اختصاصی‌اند یعنی میتواند حتی سکانس‌های آمینواسیدی زنجیره‌ای پپتیدی راتشیخص دهند و یا فقط در مقابل یک واحد شیمیایی خاص، حساسند)

۲. پس از شناسایی، متحول و دگرگون شوند. این به معنای راه اندازی یک آبشار بیوشیمیایی و یک تحول فیزیکومکانیکال می‌باشد.دراین مرحله،تحریک به معنای تولیدهرگونه فرآورده مثلاً سیتوکاین است.تحولات مورفولوژیک نیزدراین خصوصیت جا دارد. مثلاً فاگوسیتها، پای کاذب می‌یابند. البته آبشار تحریکی نیز در آنها با تولیدات التهابی، کامل می‌شود.

۳. پس از طی مراحل شناسایی و تحریک ، به نوعی واکنش دفاعی را به مرحلهٔ اجرا در آورند. این مرحله نیز می‌تواند بدون توجه به نوع ارگانیسم و عامل تحریکی، غیراختصاصی باشد مانند فعالیت‌های اکسیداتیو در مکانیسم‌های بیگانه‌خواری و تولید رادیکالهای میکرب کش. و یا اینکه بصورت اختصاصی و کاملا" محدود به نوع اجزاء میکروبیولوژیک مثل تولید آنتی‌بادی. در هر دو صورت ، یا سلول به عنوان مجری نهائی در نابودی ارگانیسم نقش دارد و به اصطلاح به جنگ تن به تن وادار میشود و یا اینکه با تولید مواد محدود کنندهٔ رشد میکرب ، دفاع ایمنی را به انتها می‌رساند. خصوصیت حافظه و یادآوری مکانیسم‌های مراحل شناسایی و تحریک، جزء دیگری از روشهای صلاحیت دار شدن توسط سلولهاست که البته در نوع اخیر، تعداد محدودی از سلولهای ایمنی (مثلا" لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک) از مواهب آن بهره جوییده‌اند.

در اینجا لازم به ذکر است که تعداد بسیار زیادی از سلولهای بدن که حداقل یکی از خصوصیات فوق را دارا بوده و توان دفاعی در برخی واکنشهای ایمنی را دارند. به تازگی به لیست سلولها اضافه گردیده است. شکل شماره ۱ به معرفی کامل با تصاویر شماتیک پرداخته و انواع سلولهای ایمنی را نشان داده است .



شکل شماره ۱ : اجزاء سیستم ایمنی ،این تصویر نشان می‌دهد که لکوسیت‌ها و حتی سایر سلول‌های بدن قادرند در شرایط ویژه، اجزاء و مدیاتورهای دفاعی را تولید و ترشح نمایند. گروه لنفوسیتها، فاگوسیتها و سایر دستجات به خوبی معرفی شده‌اند.

این سلولها شامل :

۱. لنفوسیت‌ها: انواع گروههای مختلف لنفوسیتی که در مباحث بعدی به معرفی آنها می‌پردازیم، سلولهای کشندهٔ طبیعی ، تحت رده‌ای از لنفوسیت‌هاست.

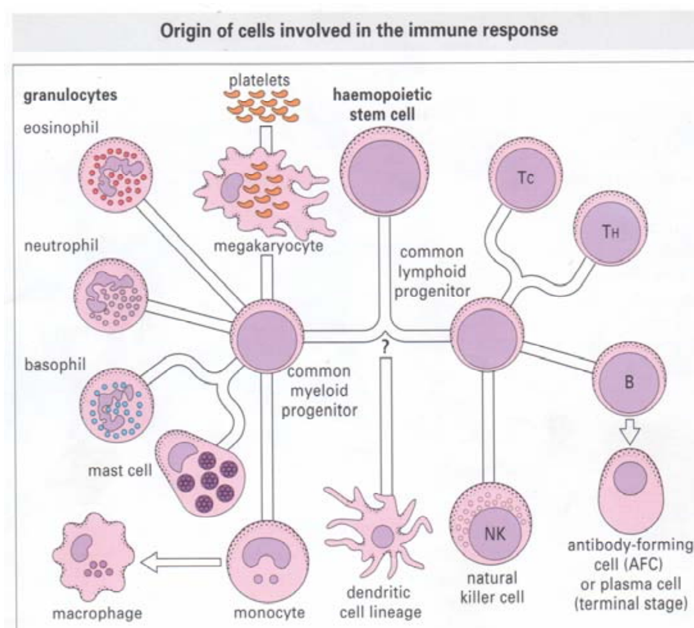
۲. سلولهای گرانولوسیت: (شامل نوتروفیل‌ها- بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها) – نوتروفیل‌ها بیگانه خوارند و بازوفیل- ماست‌سل‌ها، مجریان اصلی دربروزالتهاب و تقویت واکنشهای علامت دار ایمنی هستند. ائوزینوفیل‌ها نیزدراین گروهند که ساختار اصلی مبارزه ضد انگلی می‌باشند.
۳. سلولهای ردهٔ منوسیتی – ماکروفاژی که قدرت تمایز آنها در بافتهای مختلف بسیار پیچیده و پرتوان است. آنها می‌توانند به سلولهای بیگانه خوارقوی ونهایتاً سلولهای عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن تبدیل شوند.عمربسیارطولانی ازمشخصه بارز آنهاست.
۴. Auxillary cell سلولهای چند کاره که شامل تعداد زیادی از سلولهای بافتی می‌باشند. اینها فیبروبلاست‌ها و پلاکت‌ها را در بر می‌گیرند. در مباحث مربوطه به شرح آنها نیز می‌پردازیم.

منشاء سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی:

لنفوسیتها،فاگوسیتهای تک هسته‌ای و پلی‌مورفونوکلئرها که گروه لکوسیتهای مسئول در بروز پاسخ ایمنی هستند،تکامل جنینی زودرسی نسبت به سایر سلولهای بافتی در جنین دارند. در طول تکامل جنینی تولید پیش سازهای سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی همچون تولید گویچه‌های قرمز، در حوضچه‌های خونی کیسه زرده و مزانشیم پاراآئورتیک صورت می‌پذیرد. البته در مراحل بعدی و تأخیری، بلوغ این سلولها در کبد و طحال ادامه یافته و در بعد از تولد و در سنین‌بزرگسالی مغز استخوان محل تولید تمامی رده‌های لکوسیتی می‌گردد. در صورت نیاز و نیز هرگونه آسیب در مغز استخوان ،تولید رده‌ای لکوسیتی همانند سایر رده‌ها با بکارگیری کبد و طحال، عمل خونسازی اکسترا مدولاری انجام می‌پذیرد.

همانگونه که می‌دانیم، تمام سلولهای خونی از یک سلول بنیادی (Stem cell) مشترک منشاء می‌گیرند و متعهد می‌شوند که به رده‌های خاصی تمایز پیدا می‌کنند (مانند رده‌های اریتروئیدی، مگاکاریوسیتی ، گرانولوسیتی، منوسیتی و لنفوسیتی) (شکل شماره۲) . این سلول بنیادی فاقد شاخص در سطحی تمایز یافته است. در عوض دو پروتئین سطحی ابتدایی و بنیادین به نامهای CD34 و (Sca-1) را عرضه می‌نماید.

این سلول در تجربیات و کشفیات آزمایشگاهی، جایگاه ویژه‌ای دارد. از طرفی به دلیل ساختار چند توانایی بودن، کاربردهای فراوان درمانی در پزشکی دارد. پیوند آلوژنیک یا اتولوگوس مغز استخوان با هدف انتقال این سلول انجام می‌پذیرد. در موارد متعدد همچون نارسائی‌های اکتسابی ویا مادرزادی که همراه با نقص ایمنی، ادامهٔ حیات فرد را به مخاطره می‌اندازد، چاره‌ای جز پیوند مغز استخوان موجود نمی‌باشد. روشهای نوین در تصحیح ناهنجاریها و اختلالات مرتبط با تولید پیش سازهای خونی امید به سلامتی را در این بیماران ارتقاء بخشیده است. فاکتورهای رشد بخصوصی، تکثیر و بلوغ سلولهای پیش ساز را در مغز استخوان تحریک می‌کنند. این عوامل رشد را فاکتورهای محرک کلنی یاColony Stimulating Factor (CSF) می‌نامند. آنها توسط سلولهای استرومائی مغز استخوان ساخته می‌شوند. به این ترتیب یک محیط موضعی برای خونسازی را فراهم می‌کنند. لکوسیت‌های مصرف شده درجریان وقایع ایمنی و التهابی توسط مغز استخوان باز تولید می‌شوند. لکوسیت‌های مختلف خونی، رده‌های اجدادی در شکل شماره ۲ نشان داده شده است.



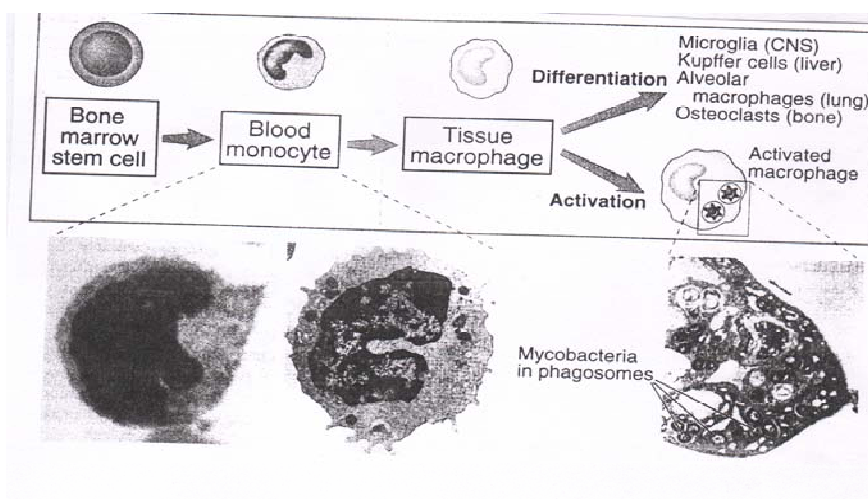
شکل شماره ۲ : منشاء اجدای سلول‌های ایمنی که در پاسخهای دفاعی نقش دارند. دودمان اولیه به خوبی مشخص شده است. تمام رده‌های میلوئیدی و لنفوئیدی از اتم سل اولیه منشاء گرفته‌اند.

اجزاء سلولی و ساختار بنیادین دفاع طبیعی

حذف میکربها غالبا" نیازمند مشارکت بسیاری از سلولهاست. لکوسیت‌های غیرلنفوئیدی از جمله گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها در ایمنی ذاتی و اکتسابی به عنوان سلول مؤثر عمل می‌کنند. بعضی بطور مستقیم میکربها را شناسایی می‌کنند و آنها را از بین می‌برند. در ایمنی اکتسابی، این محصولات لنفوسیهاست که دیگر لکوسیتها را فراخوانده و آنها را فعال می‌کنند تا میکربها را بکشند.

۱- فاگوسیت‌های تک هسته‌ای: سیستم فاگوسیتی شامل لکوسیتهایی است که اجداد مشترک دارند و مهمترین عملکرد آنها به فاگوسیتوز (بیگانه‌خواری) می‌باشد.

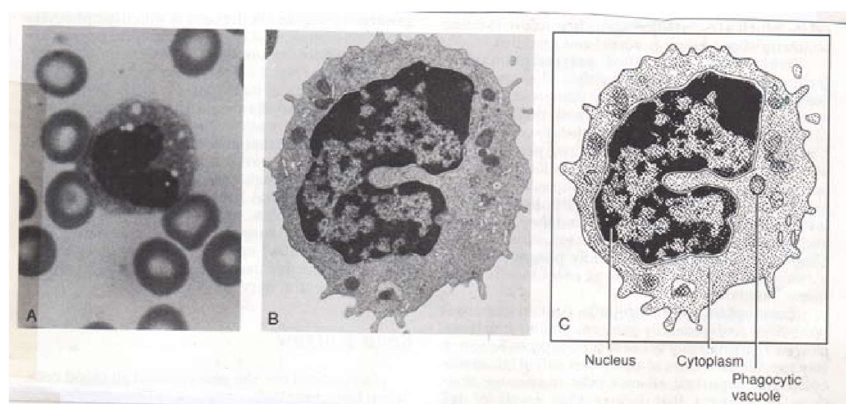
این سلولها اول بار تحت عنوان سلولهای رتیکولر، در اعضا و بافتهای مختلف بدن شناسایی شد. این نامگذاری به دلیل مورفولوژی خاص آنها و حضور دائم و مؤثر در تشکیلات شبکه‌ای توری مانند بافت همبند می‌باشد. مجموعهٔ این دودمان در هر جایگاهی از بدن ، تحت عنوان سیستم رتیکولواندوتلیال ، نامگذاری گردید.



شکل شماره ۳ : بلوغ فاگوسیتهای تک هسته‌ای در مغز استخوان- این سلولها در تمام بافت‌ها و اندام‌های بدن ساکن می‌شوند. در بافت‌های خاص، اشکال ویژه و تمایز مربوط به حضور در آن بافت را نشان می‌دهند.

این شبکه به عنوان شبکهٔ ماکروفاژهای بافتی فاگوسیتی همراه با سلولهای اندوتلیال و در آستر زیرعروقی و تشکیلات همبندی معرفی گردیده است. ماکروفاژهای فاگوسیتی در بسیاری از ارگانها یافت می‌شود. در صورت تزریق وریدی ذرات کربن و سپس تجمع آنها در بافت‌ها به سرعت توسط ماکروفاژها بلع حاصل می‌شود. در حقیقت اعمال دفاعی این سلولها از طریق فاگوسیتوز پارتیکل ها و اجرام بیگانه صورت می‌گیرد.آنها از مغز استخوان منشاء میگیرند، در خون گردش می‌کنند و در بلوغ و فعالیت خود را در بافتهای مختلف کامل می‌نمایند. (شکل شماره ۳) (تنها بافت چربی و عضله است که فاقد ماکروفاژها می‌باشد). پیش ساز میلوئیدی ابتدا به پرومنوسیت و سپس به منوسیت تمایز یافته و از طریق دیواره عروق خونی وارد ارگانها و بافتهای مختلف می‌شود . مورفولوژی این سلول در شکل شماره ۴ نشان داده شده است.

سلولهای این رده دارای گیرنده‌های غیراختصاصی متعدد و متنوع هستند. اصلی‌ترین آنها گیرندهٔ مانوزیل – فوکوزیلی (MFR) می‌باشد که قادر به اتصال به این قندها در سطح میکرب هاست. گاهی اوقات افزایش این قندها در سلولهای پیر و از کارافتاده بدن ، منجر به بلع آنها توسط سلولهای ماکروفاژی می‌گردد. این پدیده بخشی از هومئوستاز فیزیولوژیک می‌باشد. از دیگر گیرنده‌های غشایی رده ماکروفاژی، پذیرنده اندوتوکسین یا لیپوپلی ساکارید باکتریال است. که با عملکرد این گیرنده، سلول فرآورده‌های التهابی فراوانی را رها می‌سازد. ماکروفاژها برای بخشهایی از اجزاء کمپلمان و نیز قسمتی از ساختار آنتی‌بادی نیز گیرنده دارند.

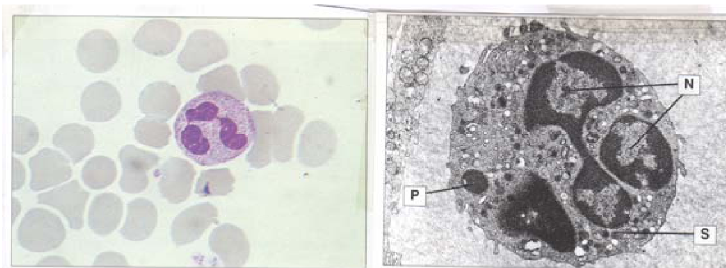


شکل شماره ٤ : منوسیت در گردش خون ، این تصویر هستهٔ نعل اسبی (N) ،حبابهای پینوسیتیک(S) گرانولولهای لیزوزومی (L) ، میتوکندری (M) و حفرات منفردی از رتیکولوم اندوپلاسمیک خشن (E) را نشان می‌دهد. اینها ابزارهای مهم در ساختار یک فاگوسیت حرفه‌ای هستند. منوسیت غشاء چین دار و گلژی کاملا" تکامل یافته دارد. لیزوزومها حاوی پراکسیداز و چندین اسید هیدرولاز است. این آنزیم‌ها در انهدام داخلی سلولی میکروارگانیسم‌ها مهم هستند.

لازم است که بدانیم، ماکروفاژها حدود دویست نوع فراورده ترشحی دارند. سیتوکاین‌های محرک کولونی،فاکتورهای رشد، انواع مدیاتورهای التهابی، واسطه‌های فعال کننده عروقی به فاکتورهای شیمیوتاکتیک، معروفترین این تولیدات می‌باشند. همکاری این سلولها با لنفوسیت‌های T ، مهمترین نقش آنها در دفاع سلولی است. از اعمال اصلی این سلولها می‌توان به نقش آنها در به عمل آوردن و عرضهٔ آنتی‌ژن به سلولهای T نام برد. چنانچه ماکروفاژ در برداشت آنتی‌ژنهای ذره‌ای و پیکره میکربی فعال گردد به آن ماکروفاژ حرفه‌ای گویند در حالیکه این عمل در برداشت و آماده سازی آنتی‌ژن و عرضه به سلول T ،خاص ماکروفاژهای غیرحرفه‌ای است که همان سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن هستند. در انتها ذکر می‌نمائیم که این سلولها مجریان اصلی در ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند. در ضمن سلولهای این سیستم از عمر بسیار طولانی (چند سال) برخوردارند (Long Lived cells)

۲-فاگوسیت‌های چند هسته‌ای: گرانولوسیت‌های چند هسته‌ای با سرعت بسیار زیاد در مغز استخوان ساخته می‌شوند. اجداد آنها ردهٔ میلوئیدی از همان استم سل بنیادی است. از بین آنها نوتروفیل‌ها بالاترین درصد لکوسیتهای گردش خون را تشکیل می‌دهند (٪۷۰-۶۰) در مقایسه با ردهٔ قبلی، عمرکوتاهی دارند.(Short Living cells) (حداکثر ۳-۲ روز). آنها در مناطق خارج عروقی نیز یافت می‌شوند به سرعت دیاپدز می‌یابند و به فضاهای خارج عروقی راه می‌یابند. پذیرنده‌های مخصوصی برای اتصال آنها به دیواره عروقی و سپس مهاجرت بافتی وجود دارد. گرانولوسیتها هیچگونه ویژگی ذاتی نسبت به آنتی‌ژنها ندارند ولی نقش مهم در التهاب حاد و مقابله با میکروارگانیسم‌ها ایفا می‌کنند.آنتی‌بادیها واجزاء بسیاری ازسیستم کمپلمان آنهارا فعال می کنند، کموتاکسی و مهاجرت خارج عروقی آنها در این شرایط، شدت می یابد. هرگونه اختلال و ناهنجاری در مراحل فوق، استعداد ابتلا به عفونت را افزایش می‌دهد. در مواردی از نقص ایمنی مانند بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) ،فعالیت ناقصی را از خود بروز می‌دهند و فاگوسیتوز ناموفق دارند. ساختار یک نوتروفیل در شکل ۵ نشان داده شده است.

نوتروفیل‌ها دارای۲ نوع اصلی گرانولهاهستند. گرانولهای اولیه یا آزوروفیلیک که حاوی اسید هیدرولاز، میلوپراکسیداز می‌باشد که در متابولیسم اکسیداتیو سهم بسزایی دارند. گرانولهای ثانویه یا اختصاصی که حاوی لاکتوفرین و لیزوزیم است‌که در تخریب دیواره باکتری نقش ویژه‌ای را ایفا می‌کنند.



شکل شماره ۵ : مورفولوژی یک نوتروفیل- هسته با لوب‌های متعدد و سیتوپلاسم حاوی گرانولهای فراوان

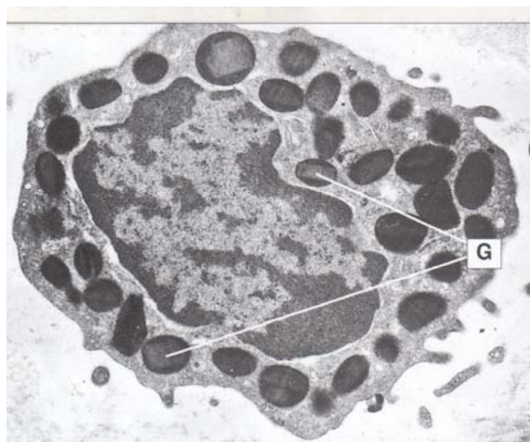
ائوزینوفیل‌ها: ائوزینوفیل‌های خون محیطی انسان دارای هسته دو قسمتی و تعداد بسیار زیادی گرانولهای سیتوپلاسمی است شکل شماره ۶ ، هسته و اجزاء گرانول سلول را نشان می‌دهد. در افراد سالم ۵-۲٪ لکوسیتهای خون را تشکیل می‌دهند . نشانه‌هایی از توان فاگوسیتیک را از خود نشان می‌دهند. قادرند میکرب های بلع شده را کشته و فعالیتهای اکسیداتیو ضد میکروبی را نشان دهند. گرانولهای ائوزینوفیلها بسیار منحصر بفردند. هستهٔ کریستالوئیدی این گرانولها از لحاظ کدورت الکترونی با ماتریکس اطراف خود فرق دارد.جالب است بدانیم که ائوزینوفیل جزء معدود سلولهایی است که چنانچه قادربه بلع پارتیکل‌های هدف نباشد، با پرتاب مواد سیتوتوکسیک و آزادسازی محتویات گرانولی در فضای اطراف، سلولهای مجاور هدف را از پای در می‌آورد.

ائوزینوفیل‌ها با استفاده از این مکانیسم،نقش اساسی را در ایمنی برعلیه کرمهای انگلی و برخی تکه‌یاخته‌ایها ایفا می‌کنند. بطوریکه اهداف غیرقابل فاگوسیتوز، دچار اضمحلال غشایی می‌شوند. پروتئین‌های رها شده از ائوزینوفیل‌ها پس از فیوژن با غشاء

هدف و تخریب لایه‌های لیپیدی، آنها را دچار انهدام می‌نمایند در مقابله با لارو کرم شیستوزوما، ائوزینوفیل، تنها سد دفاعی با حملات سیتوتوکسیک به سمت آنهاست. اصلی‌ترین سم سلول کش آنها پروتئینی بنام « پروتئینی بازی اصلی» Major Basic Protein است که از گرانولها تخلیه می‌شود و قادر به هضم اجزاء لیپیدی غشاء هدف است. ائوزینوفیل‌ها را در دفاع بر علیه سلول‌های توموری، مفید و ثمربخش میدانند. از حیث استقرار، گرانولوسیتهایی بافتی می‌باشند که در بافت‌های همبند و زیر ساختارهای اپی‌تلیالی ، فراوانند. افزایش این سلولها در عفونتهای انگلی، پیامدهای مثبت و حفاظتی را بدنبال دارد و اما بدانیم از اینکه ، ائوزینوفیل‌ها در آلرژیها نیز راه می‌یابند.

لنفوسیتهای T ، ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها قادر به ترشح فاکتور کموتاکتیک برای ائوزینوفیل هستند (ECF). ائوزینوفیل نیز با ترشح آنزیم‌هایی همچون هیستامیناز بسیاری از وقایع التهابی را تحت کنترل و تنظیم منفی در می‌آورند. اثرات فاکتورهای ائوزینوفیلی، تضعیف پاسخ التهابی و کاهش مهاجرت سایر گرانولوسیتها به محل واقعه است.

در انسان سندرم هیپرائوزینوفیلیک حاصل عملکرد ناهنجار و کنترل نشدهٔ این سلولهاست و پیامدهای وخیم بسیار دارد. ائوزینوفیل‌ها در ترمیم بافت مؤثرند همکاری آنها با فیبروبلاستها منجر به اصلاح ساختار ماتریکس بافت می‌گردد. تنظیم ترشح کلاژن توسط فیبروبلاستها، با عملکرد ائوزینوفیل صورت می‌پذیرد. ائوزینوفیل‌ها قادر به افزایش فعالیت پرولیفراتیو سطوح اپی‌تلیال نیز می‌باشند.

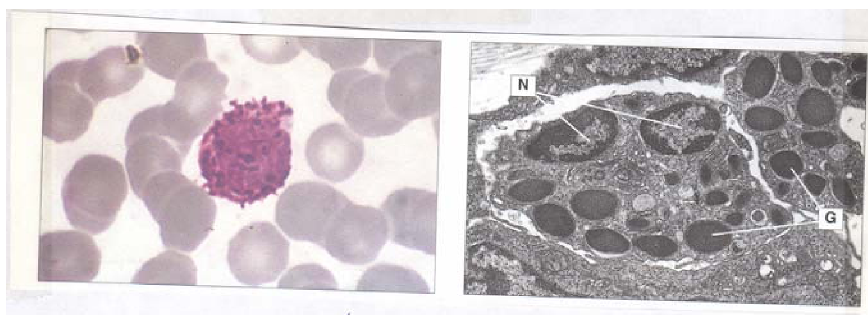


شکل شماره ٦ : ائوزینوفیل بالغ حاوی گرانولهایی با ساختمان کریستالوئیدی در محور مرکزی می‌باشد

سایر گرانولوسیت‌ها:

بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها : بازوفیل‌ها به مقدار خیلی کم در جریان خون (کمتر از ۰/۲٪ لکوسیتها) یافت می‌شوند. با وجود گرانولهای فراوان، عمل ریزه‌خواری دفاع ضد میکربی ندارند. شکل شماره ۷ یک بازوفیل تیپیک را با گرانولهای تیره نشان می‌دهد. آنها به بافتهای مختلف مهاجرت می‌کنند. در پوست یافت می‌شوند. ماست‌سل‌ها اصلا" درجریان خون دیده نمی‌شوند. از لحاظ بعضی خصوصیات، اغلب غیرقابل تشخیص از بازوفیل هستند. ۲ نوع مختلف ماست سل وجود دارد. یکی استقرار بافتی – مخاطی (MMC) که در اپی‌تلیوم مخاطها بفراوانی موجود است. یکی ماست‌سل‌های بافت پیوند یا همبند (CTMC) . بازوفیل‌های بالغ خون دارای گرانولهای با پراکندگی اتفاقی هستند که توسط غشاء هایی احاطه شده‌اند. گرانولهای آنان‌حاوی مواد محرک التهاب و نیز هپارین می‌باشد.

محرک دگرانولاسیون بازوفیل‌ها یا ماست‌سل‌ها، اغلب یک آلرژن است. آنتی‌بادی خاصی بنام IgE ، میل ترکیبی بسیار به اتصال به ماست سل و بازوفیل دارد زیرا بر روی آنها واجد گیرنده است. پس از اتصال آلرژن به IgE سطح ماست‌سل یا بازوفیل، عمل رهاسازی و تخلیه گرانولها انجام می‌گیرد. این عمل به سرعت انجام می‌گیرد. واسطه‌هایی مانند هیستامین و سروتونین ، علائم زیانبار آلرژی را ظاهر می‌سازند. عوارض التهاب بافتی و عروقی ناشی از همین مواد التهابی آنهاست.



شکل ۷: مورفولوژی بازوفیل در گردش خون عمومی با گرانولهای فراوان – همچنین در سمت راست ساختار فوق ساختمانی یک بازوفیل خوکچهٔ هندی نشان داده شده است.

پلاکت‌ها : پلاکت‌های خون، علاوه بر نقشی که در انعقاد خون دارند در پاسخهای ایمنی و بخصوص التهاب دخالت می‌نمایند. می‌دانیم که از مگاکاریوسیت مغز استخوان منشاء می‌گیرند. حاوی MHC در سطح خود هستند. التهاب آنها را ودار به دگرانولاسیون می‌نماید. آنها نیز منابعی از واسطه‌های التهابی می‌باشند.(منجمله هیستامین و سروتونین). با عملکرد فاکتور خون ویلبراند رابطه دارند. متعاقب آسیب به سلولهای اندوتلیال به سطوح بافت آسیب دیده می‌چسبند. پلاکتهای چسبیده شده، موادی را آزاد می‌کنند که نفوذ پذیری عروق را افزایش می‌دهد. با فعالیت سیستم کمپلمان و راه‌اندازی آبشار آنزیماتیک، ارتباط دارند. مواد کموتاکتیک نیز تولید می‌کنند. البته نقش آنها در محدود کردن محوطه التهاب با تولید لختهٔ انعقادی یاهمان ترومبوز بسیار اهمیت دارد. پلاکتها منابع خوبی برای تولید اتو آنتی‌ژنها و بروز پدیده‌های خود ایمنی می‌باشند.

جمعیت سلولهای لنفوئیدی که در پاسخهای اختصاصی مؤثرند

لنفوسیت‌ها، تنها سلولهایی هستند که گیرنده‌های اختصاصی برای آنتی‌ژنها دارند. بنابراین سلول میانجی‌های کلیدی ایمنی اکتسابی می‌باشند اگر چه تمامی لنفوسیت‌ها از نظر مورفولوژی شبیه هم هستند و از نظر شکل غیر قابل افتراق‌آند، اما از نظر دودمان، عملکرد، فنوتیپ و قدرت فعالیت و توان پاسخگویی بیولوژیکی، پیچیدگی، اختلافات بسیار بارزی دارند. حتی زیرجمعیتی از آنها، بازوی اجرائی مهمی را در پاسخ سلولی طبیعی تشکیل می‌دهد. امروزه این سلولها بوسیله اجزاء سطحی‌شان که تحت عنوان مارکر و یا CD است، شناسایی می‌شوند. واژه CD (Cluster of differentiation) نامگذاری استاندارد برای پروتئین‌ها و اجزاءغشایی سطح سلولهاست. این دسته‌های متمایز کننده به عنوان الگوهای اختصاصی و شاخص‌های سطحی در تمایز رده‌های لکوسیتی بکار گرفته میشوند. بخصوص دودمان لنفوئیدی به شدت به این تمایز بندی وابسته‌اند. لنفوسیت‌های T از روی همین CD هاست که شناسائی و تعیین هویت می‌شوند. این مارکرها در تجربیات و تحقیقات آزمایشگاهی کاربرد فراوان دارند. لنفوسیت‌های T از این حیث به دو گروه عمده تحت عنوان لنفوسیتهای CD_4^+ و CD_8^+ تفکیک می‌شوند. لنفوسیت‌های B نیز که تنها سلولهایی با قدرت تولید آنتی‌بادی هستند، گروه بندی خاصی را از خود نشان می‌دهند. گروه اول از لنفوسیتها B گیرنده‌های آنتی‌ژنی نسبتا" غیراختصاصی دارند. و گروه دوم با عمل شناسایی و اختصاصیت بالای گیرندهٔ آنتی ژنیک مشخص می‌شوند سعی می‌گردد نکات مهم در خصوص تعاریف سلولی در این ۲ دسته مطرح گردد. شکل شماره۸ ،ویژگی های سلولی و عملکردی دستجات لنفوسیتی را نشان می‌دهد.

الف

نوع سلول	مرحله		
	دست نخورده	موثر	خاطره‌ای
سلولهای B	Antigen recognition Proliferation	Differentiation	
سلولهای T کمکی	Antigen recognition Proliferation	Differentiation	

ب

ویژگی	مرحله		
	دست نخورده	موثر	خاطره‌ای
گیرندهٔ آنتی‌ژن	دارد	سلولهای B: کم سلولهای T: دارد	دارد
طول عمر	ماهها	کوتاه (روزها)	طولانی (سالها)
عملکرد موثر	ندارد	دارد سلولهای B: ترشح آنتی‌بادی سلولهای T کمکی: ترشح سیتوکین $CTLs$: لیز سلولی	ندارد
ویژگیهای اختصاصی -سلولهای B میل ترکیبی Ig ایزوتیپ Ig -سلولهای T مهاجرت	کم IgD , IgM به گره‌های لنفی	متغیر IgE, IgA, IgG, IgM به بافتهای محیطی	بالا (بلوغ میل پیوندی) مختلف به گره‌های لنفی و بافتهای

شکل شماره ۸ : مراحل اولیه و تمایز لنفوسیتها ، شکل الف : آنتی‌ژن‌های خارجی توسط لنفوسیت‌های دست نخورده شناسایی می‌شود.سلولهای مؤثر از این دودمان تمایز می‌نمایند. سلولهای مؤثر ردهٔ B ، پلاسما سل‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی هستند. لنفوسیت‌های T و B در بخش ب تصویر با ویژگیهای مهم توصیف شده‌اند. فرایندهای بلوغ میل پیوندی و تغییر کلاس در سلولهای B مربوط به تحریک سلول در تولید انواع کلاس‌های آنتی‌بادی است که در مباحث بعدی مطرح می‌گردد.

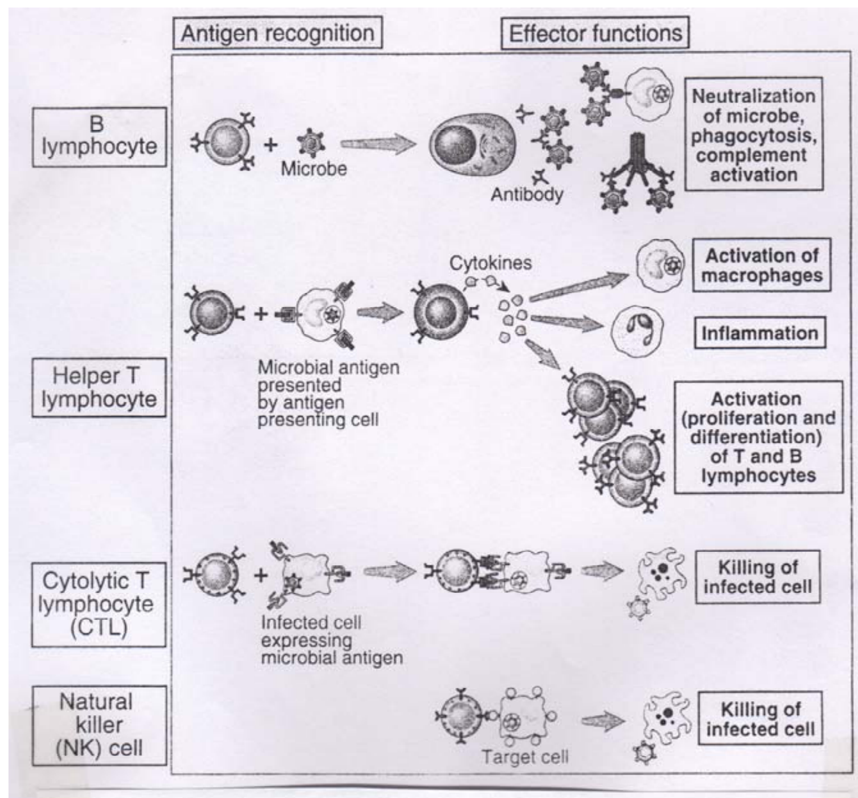
لنفوسیت‌های T

همانگونه که بارها اشاره شد، لنفوسیتهای T ، مسئول تولید ایمنی سلولی در بدن هستند، آنها فقط قطعات پپتیدی آنتی‌ژنهای پروتئینی را شناسائی می‌کنند که به مولکولهای کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) متصل شده باشد به مبحث MHC مراجعه شود. براساس مجموعه آنتی‌ژن –MHC و ترتیب قرار گرفتن هریک از دو کلاس MHC (I و II) گیرنده‌هایی برای شناسایی این مجموعه در سطح لنفوسیتهای T سلول حضور دارند. همانگونه که اشاره نمودیم، این سلولها براین اساس گروه بندی می‌شوند. گروه اول با مارکر $CD_4^+Tcell)CD4$ که پپتید بیگانه را در کنار کلاس دو MHC می‌شناسد. به این معنا که برای تکمیل عمل شناسایی این کمپلکس، سلول دارای مارکر CD_4 است. مارکر CD_4 بخش ثابت مولکول MHC کلاس II را می‌شناسد. این گروه لنفوسیتی عمدتا" اعمال کمکی برای ادامهٔ روند ایمنی سلولی (گاهی نیز ایمنی هومورال) را فراهم می‌نمایند. در صورت عرضهٔ مجموعهٔ آنتی ژن به این سلولها، و به کمک مارکر CD_4،سلول T فعال شده و تحت عنوان T لنفوسیت

کمکی پاسخهای دفاعی را شتاب می‌بخشد. گروه دوم،(T helper=Th) لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک هستند. (Cytotoxic T lymphocytes) یا CTL که مارکر CD_8 را دارا می‌باشد. عملکرد آنها شناسایی و تخریب سلولهای خودی بدن است که به آلودگی ویروسی دچار گشته است و آنتی‌ژنهای ویروسی را در سطح خود آشکار میسازد. آنتی‌ژنهای ویروسی در سطح سلول و در کنار MHC کلاس I قرار می‌گیرد. مجموعهٔ فوق توسط T لنفوسیت CD_8^+ شناسایی می‌شود. مارکر CD_8 برای شناسایی بخش ثابت مولکول MHC کلاس I است. پس سیتوتوکسیسیتی به معنای لیز و تخریب سلولی است که به دلیل آلودگی میکربی (ویروسی)، آنتی‌ژن بیگانه را به همراه MHC کلاس I در سطح خود عرضه نموده و هدف برای T لنفوسیت با مارکر CD_8 و عملکرد سیتوتوکسیک است. این نکته قابل ذکر است که در شرایطی غیر از آلودگی‌های میکربی، مثلا" ورود یک سلول آلوژنیک (درپیوند و انتقال خون) یا بروز یک موتاسیون و ترانسفورماسیون در بدخیمی‌ها، امکان عرضهٔ یک پپتید آلوژنیک و یا آنتی‌ژن جدید توسط سلول، فراهم آمده و می‌تواند اهداف دیگری از سلولهای T سیتوتوکسیک با مارکرCD_8 باشد. علاوه بر دسته‌بندی ذکر شده در مورد لنفوسیتهای T ،نوعی تفکیک و تمایز از حیث عملکرد گیرندهٔ آنتی‌ژن شامل حال این سلول میگردد. این تمایز از حیث عملکرد اختصاصی یا غیراختصاصی سلول است . گروه اول از T لنفوسیتها، که ویژگی گیرندهٔ آنها زیاد نیست و با نام T cell Receptor نوع اول یا (TCR_1) معروف است در بافتهای پوششی بدن فراوانند (پوست و مخاط) ونوع دوم (TCR_2) که اساس اختصاصیت در ایمنی سلولی را تشکیل می‌دهد و در اعضای لنفاوی مستقرند.

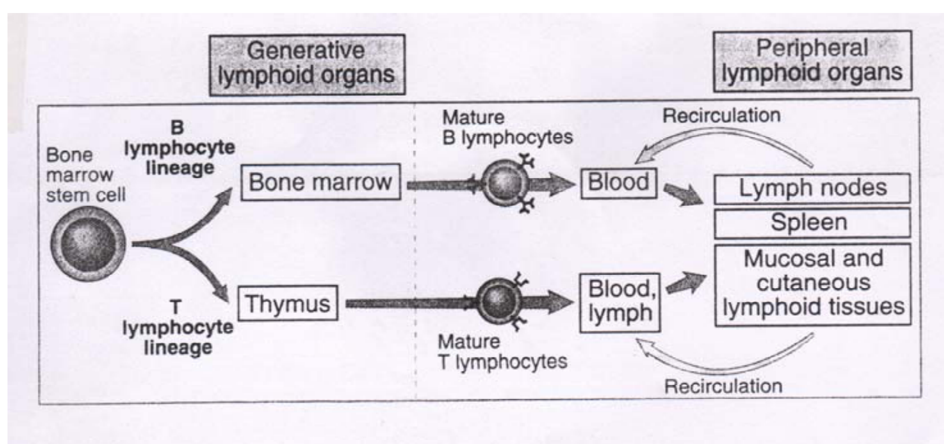
لنفوسیتهای B :

بطور کلی روند بلوغ و تکامل B سل‌ها در مغز استخوان انجام می‌شود. گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B بالغ که با آنتی‌ژن مواجه نشده‌اند، همان ایمن گلوبولین های M و D متصل به غشاء هستند تاکنون وابستگی مجموعهٔ فوق به مولکولهای MHC ثابت نگردیده است. لنفوسیت‌های B قدرت شناسایی آنتی‌ژن توسط این گیرنده‌ها را بطور مستقل و مستقیم دارند. این سلولها پس از شناسایی آنتی‌ژن، دچار تحول و دسخوش تکامل شده و تبدیل به پلاسماسل تولید کننده آنتی‌بادی می‌شوند. همان آنتی‌بادی که ابتدا بصورت یک ایمن گلوبولین سطحی ، مسئول شناسایی آنتی‌ژن است. جالب است بدانیم که B لنفوسیت‌ها خود می‌توانند پردازش کنندهٔ آنتی‌ژن بوده و آنرا به قطعات پپتیدی تبدیل نمایند. بهر حال فراوده نهایی B لنفوسیتها همان آنتی‌بادی است که قادر به اتصال به آنتی‌ژن می‌باشد (شکل شماره۹)



شکل شماره۹: کلاس‌های مختلف لنفوسیت‌ها- هر گروه ازلنفوسیتها، فراورده‌ها و اجزای مختلفی از پاتوژن را شناسایی می‌کنند. لنفوسیتهای B،آنتی‌ژنهای محلول اسطح‌سلول‌میکروبیال راشناسایی می‌کندوسپس تبدیل به سلول تولید کنندهٔ آنتی‌بادی می‌شود.

نوعی گروه بندی در مورد لنفوسیت‌های B وجود داد. آنها یا B_1 هستند و یا B_2 – منظور از این گروه بندی ،وجود گیرنده‌هایی با اختصاصیت بالا و یا بدون اختصاصیت است. گروه B_1، آنهایی هستند که توان شناسایی مولکولهای محدود را دارند مثلا" پلی‌ساکارید میکروبها که به دلیل این خصوصیت ، فقط در نواحی خاصی از بدن مثلا" محوطه پریتونئال یافت می‌شوند. مارکر اصلی در تفکیک این گروه مارکر CD_5 می‌باشد. گروه B_2، لنفوسیتهای B با هتروژنیسیتی بالا و گیرندهٔ آنتی‌ژنیک برای انواع آنتی‌ژنها و مواد شیمایی و ماکرومولکولهاست . در فصل‌های بعد و بخصوص تعاریفی که در پاسخهای ایمنی هومورال خواهد آمد با این سلول بیشتر آشنا می‌شویم. مارکرهای اصلی این لنفوسیتها عبارتند از CD20،CD19 و CD21 ، لنفوسیتهای B ،اکثرا" تمایل به استقرار در اعضای لنفاوی مانند مغز استخوان،طحال و غدد لنفاوی را دارند. کمتر به گردش خون وابسته‌اند بطوریکه فقط ۱۵-۵ ٪ تک‌هسته‌ایهای گردش خون را شامل می‌شوند. در حالت تبدیل به پلاسماسل هم فقط آنها را در اعضای لنفاوی می‌توان جستجوکرد. پلاسماسل، حاصل بلوغ نهائی لنفوسیت B است که آنتی‌بادی تولید می‌کند.
مراحل تکامل و بلوغ لنفوسیت B و T در تیموس و مغز استخوان در شکل شماره ۱۰ آمده است.



شکل شماره ۱۰ : بلوغ لنفوسیتها. لنفوسیتها در بافتهای لنفاوی زایا (مغز استخوان و تیموس) از پیش ساز لنفوسیتها به وجود می آیند. لنفوسیتهای بالغ به اندامهای لنفاوی محیطی وارد می شوند و در آنجا به آنتی ژنهای خارجی پاسخ می دهند و همچنین از همانجا مجدداً وارد خون و لنف می شوند.

سلولهای لنفوسیتی ردهٔ سوم

سومین کلاس از لنفوسیتها، سلولهای کشندهٔ طبیعی یا Natural Killer cell هستند که در گردش خون و لنف و نیز در برخی اعضای لنفاوی مانند طحال فراوانند. همچنین در ارگانهای دیگر مانند کبد و در جدار پوشش اپی‌تلیال نیز یافت می‌شوند. این سلولها به دلیل حضور گرانولهای فراوان در سیتوپلاسم، مورفولوژی خاصی دارندکه به آنها Large Granular Lymphocyte نیز می‌گویند آنها درشرایطی مانند تولید یک سلول سرطانی ، قبل از بروز تومور فعال می‌شوند. بنابراین جزءاصلی از نوعی پاسخ دفاعیند بنام مراقبت ایمنی (Immune Survielence) . آنها به برخی تولیدات اولیهٔ سلول‌های بدخیم حساسند. پس در صورت بروز سریعا" آنرا از پای در می‌آورند. این سلولها بدون نیاز به گیرندهٔ آنتی‌ژنی خاص و یا شناسایی مولکولهای MHC کلاسیک، می‌توانند اهداف ترانسفورمه را تخریب نمایند(شکل شماره ۹). درضمن این سلولها در پاسخهای حفاظتی برعلیه

عفونتهای ویروسی و مایکوباکتریایی نیز نقش عمده دارند. پس می‌توان ادعا نمود که بازوی عملکردی آنها بیشتر متمایل به ایمنی ذاتی و طبیعی است. البته نشانه‌ای از دخالت این سلول‌ها در پاسخهای اکتسابی نیز موجود است. تعداد آنها بمراتب کمتر از T و B لنفوسیتهاست.(حدود ۱۰٪ از کل تک هسته‌ایهای گردش خون) سلولهای NK در تولید اینترفرون که پروتئین ضد فعالیت و تکثیر میکربهای داخل سلولی است . بسیار توانمندند. با این سلولها در بحث‌های آینده بیشتر آشنا می‌شویم. شکل شماره ۱۱: خلاصه ای از سلولهای اصلی دفاع ایمنی که از آنها نام برده شد را بطور شماتیک نشان می دهد.

نوع سلول	اعمال اصلی
لنفوسیتها: لنفوسیتهای B؛ لنفوسیتهای T؛ سلولهای کشندهٔ طبیعی	شناسایی اختصاصی آنتی‌ژنها لنفوسیتهای B: واسطه‌های ایمنی هومورال لنفوسیتهای T: واسطه‌های ایمنی سلولی سلولهای کشندهٔ طبیعی: واسطه‌های ایمنی ذاتی
سلولهای عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن: سلولهای دندریتیک؛ ماکروفاژها؛ سلولهای دندریتیک فولیکولی	گرفتن آنتی‌ژنها برای عرضه به لنفوسیتها سلولهای دندریتیک: شروع پاسخهای سلول T ماکروفاژها: شروع و فاز موثر ایمنی سلولی سلولهای دندریتیک فولیکولی: عرصهٔ آنتی‌ژنها به لنفوسیت‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال
سلولهای موثر: لنفوسیتهای T؛ ماکروفاژها؛ گرانولوسیتها	از بین بردن آنتی‌ژنها لنفوسیتهای T: سلولهای T کمکی و لنفوسیتهای T سیتولیتیک ماکروفاژها و مونوسیت‌ها: سلولهای سیستم بیگانه خوار تک هسته‌ای گرانولوسیت‌ها: نوتروفیلها، ائوزینوفیلها

شکل شماره ۱۱ : سلولهای اصلی سیستم ایمنی انواع سلولهای اصلی دخیل در پاسخهای ایمنی و عملکرد آنها نشان داده شده است. میکرو گراف‌های ستن چپ جدول ، مورفولوژی تعدادی از سلولهای هرگونه را نشان می‌دهد

سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن

این واژه علمی و عملکردی است نه یک فنوتیپ خاص و تحت گروهی مجزا در سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی. عملکرد این سلول مهم است که می‌تواند از برخی از دودمان‌های لنفوئیدی یا غیرلنفوئیدی مشتق شده باشد.

اماکن ورودی و رایج میکربها (سطوح خارجی بدن شامل پوست و مخاطات گوارش و تنفس) جایگاههای ورودی و دروازه اصلی میکربهاست. در این محل‌هاسلولهای تخصص یافته‌ای در زیراپی‌تلیوم و لابلای سلولهای پوششی قرار گرفته‌اند و آنتی‌ژنها را می‌گیرند و به نزدیک‌ترین بافت لنفاوی انتقل می‌دهند. (مثلا" در پوست سلولی بنام سلول لانگرهانس این عمل را انجام می‌دهد. این سلول خود یک مشتقی از ماکروفاژ ثابت بافتی است) . سلولهایی بنام دندریتیک (این نامگذاری به دلیل زوائد سیتوپلاسمی فراوان و دندریت مانند است که عمل بدام اندازی و عرضهٔ آنتی‌ژن را آسان‌تر می‌کند)، آنتی‌ژنهای پروتئینی میکربها را که از طریق اپی‌تلیوم وارد می‌شوند را بدام اندخته و به نزدیک‌ترین تشکیلات لنفاوی می‌رساند . این سلولها در پوست نیز همین عمل را انجام

می‌دهند. در هنگام تزریق آنتی‌ژن (مثلا“ واکسیناسیون یا تجربیات عملی آزمایشگاهی) این سلولها عمل مشابه فوق را انجام می‌دهند . این سلولها نه فقط آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند، بلکه آنرا بلع نموده و به قطعات کوچکتری تبدیل می‌نمایند. آنها بهترین وسایل و امکانات را برای هضم و دگراده کرده قطعات بزرگ دارند. آنتی‌ژن اولیه و دست نخورده، توسط این سلولها به قطعات کوچک پپتیدی تبدیل می‌شوند تا امکان عرضه سلولهای لنفوسیتی (لنفوسیت T) تسهیل یابد. این سلولها نه تنها آنتی‌ژن را آماده و پرورش می‌دهند تا به لنفوسیتها تحویل دهند، بلکه با تولید مولکولها و فراورده های ایمونولوژیک که عمده‌ترین آنها سیتوکاین‌ها هستند. کمک لازم برای ارسال پیام تحریکی به لنفوسیتها را فراهم سازند(این همان پیام ثانویه است که در روند فعالیت لنفوسیتی از آن ذکر شد) پس بطور خلاصه باید گفت که سلولهای تخصص یافته‌ای که آنتی‌ژنها را به سلولهای T عرضه می‌کنند، پیام‌های ثانویه را نیز فراهم می‌نمایند. اینها سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن آنهم بطور حرفه‌ای هستند. البته باید غلظت اجزاء سازگار نسجی یا همان آنتی‌ژنهای MHC نیز در سطح آنها، زیاد باشد. نخستین نمونه‌های APC،سلولهای دندریتیک هستند. اما ماکروفاژها و انواع دیگری از سلولها نیز همین عملکرد را دارند.

سلول‌های دندریتیک ارائه دهنده آنتی‌ژن به لنفوسیت T کاملا“ شناخته شده‌اند. فنوتیپ خاصی پیدا نموده‌اند(مثلا“ مارکر CD_1 و CD_{83}). اینها عمدتا“ در پوست ، غدد لنفاوی و طحال و تیموس وجود دارند. که نمونه بارز آنها همان سلولهای لانگرهانس پوست است و آنتی‌ژن را از طریق جریان لنفاوی به غده لنفاوی هدایت می‌کند. باوجود استقلال لنفوسیت‌های در شناخت و بلع آنتی‌ژنها، گروه اختصاصی دیگری از سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن وجود دارد بنام سلولهای دندریتیک فولیکولی که در بافت‌های لنفاوی و طحال یافت می‌شوند. این سلولها در شرایط خاصی مانند آنتی‌ژن متصل شده به آنتی‌بادی و یا کمپلمان ، قادر به شناسایی مجموعه می‌باشد در این حالات، آنتی‌ژن تحول دیگری برای بروز پاسخ‌های سلولی می‌نماید. این گروههای سلولی که مورفولوژی دندریتیک دارند از منشاء لنفوئیدی یا منوسیتی می‌باشند. بتازگی دندریتیک سل‌هایی با منشاء میلوئیدی نیز کشف شده است.

فصل هفتم

ژنتیک پاسخهای ایمنی

ژنتیک پاسخهای ایمنی

بطور معمول ژنتیک پاسخهای ایمنی در دو زمینه مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرد:

۱) ژنتیک ایمونوگلوبولینها یا به عبارت دیگر ژنتیک پاسخهای ایمنی هومورال.

۲) ژنتیک لنفوسیتهای T یا ژنتیک پاسخهای ایمنی سلولی.

هدف از بررسی ژنتیک پاسخهای ایمنی آن است که دریابیم از نظر ژنتیکی چه عوامل یا فاکتورهائی دخیلند تا سیستم ایمنی اختصاصی بتواند در کنار تنوع (Diversity) پاسخ دهی به ویژگی نیز دست یابد.

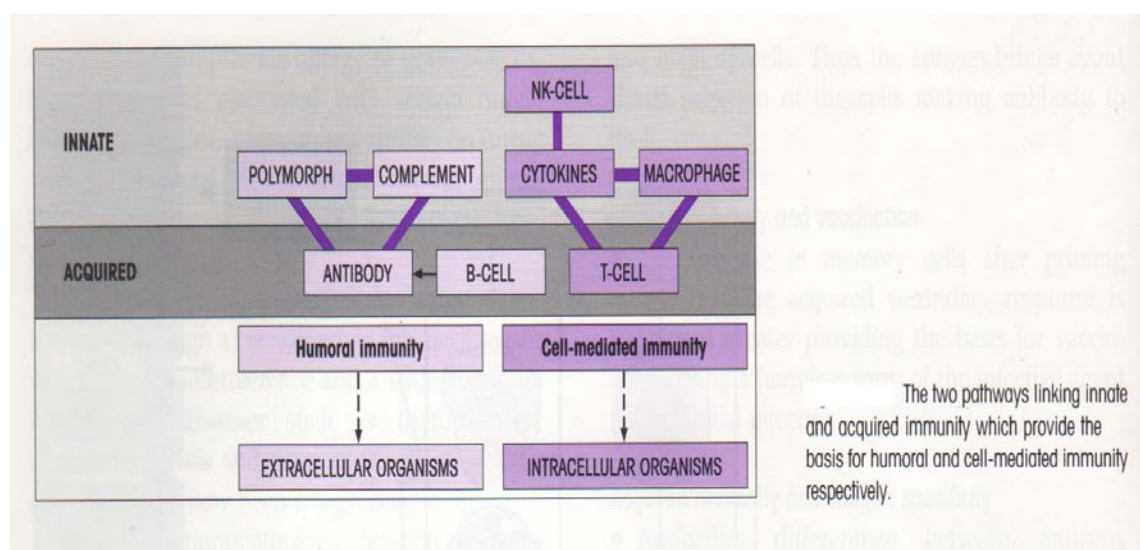
بطور کلی : پاسخهای ایمنی را می‌توان به دو گروه عمده تقسیم بندی کرد:

۱) پاسخهای ایمنی غیراختصاصی یا ذاتی یا غریزی (Natural, native, Innate Immunity).

۲) پاسخهای ایمنی اختصاصی (Acquired, Specific, Adaptive Immnity).

پاسخهای غیراختصاصی اولین سد دفاعی سیستم ایمنی بدن هستند. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی، دفاع اولیه در برابر عفونتها را فراهم می‌کنند. پاسخهای ایمنی Adaptive دیرتر تکامل می‌یابند و فعال شدن لنفوسیتهای B و T را شامل می‌شوند(شکل ۱).

شکل ۱



The two pathways linking innate and acquired immunity which provide the basis for humoral and cell-mediated immunity respectively.

مقایسه ایمنی ذاتی (غیراختصاصی) و ایمنی Adaptive (اختصاصی):

در پاسخهای ایمنی اختصاصی سه ویژگی بارز وجود دارد که در پاسخهای ایمنی غیراختصاصی دیده نمی‌شود. برای درک بهتر این مطلب به جدول زیر دقت کنید:

جدول ۱

Characteristics	Innate	Adaptive
Specificity	For Structures shared by groups of related microbes	For antigens of microbes and for nonmicrobial antigens
Diversity	Limited	Very Large
Memory	None	Yes
Nonreactivity to self Components	Yes	Yes
Physicl and chemical barriers	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial chemicals Complement Phyagocytes	Lymphocytes in epithelia, antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins	(macrophages,neutrophils),	Antibodies
Cells	natural killer cells	Lymphocytes

۱) در پاسخهای ایمنی غیراختصاصی ویژگی زیادی برای عامل محرک سیستم ایمنی وجود ندارد و پاسخهای ایمنی غیراختصاصی در برابر همهٔ عوامل برانگیزانندهٔ سیستم، تقریباً به یک صورت ایجاد می‌شوند. در حالیکه در پاسخهای ایمنی اختصاصی، ویژگی فوق العاده زیادی وجود دارد. بدین معنا که لنفوسیتهای B و T که به Ag های بیگانه پاسخ می‌دهند، دارای گیرنده‌های غشائی هستند که تفاوت‌های اندک بین Ag های مختلف را تشخیص می‌دهند.

۲) درسیستم ایمنی غیراختصاصی تنوع پاسخدهی(Diversity) وجود ندارد یا اگرهم هست به صورت بسیار محدود می‌باشد در حالیکه سیستم ایمنی اختصاصی دارای تنوع بسیار گسترده می‌باشد..

۳) در سیستم ایمنی غیراختصاصی بعد از برخوردبا عامل خارجی خاطرهٔ ایمونولوژیک ایجاد نمی‌شود در حالیکه در سیستم ایمنی اختصاصی یک رده از لنفوسیتهائی که با Ag برخورد داشته‌اند به سلولهای خاطره‌ای (Memory cell) تمایز می‌یابند که در برخوردهای بعدی با همان Ag وارد عمل شده و بسیار شدیدتر و سریعتر از پاسخ ایمنی اول واکنش نشان می‌دهند.

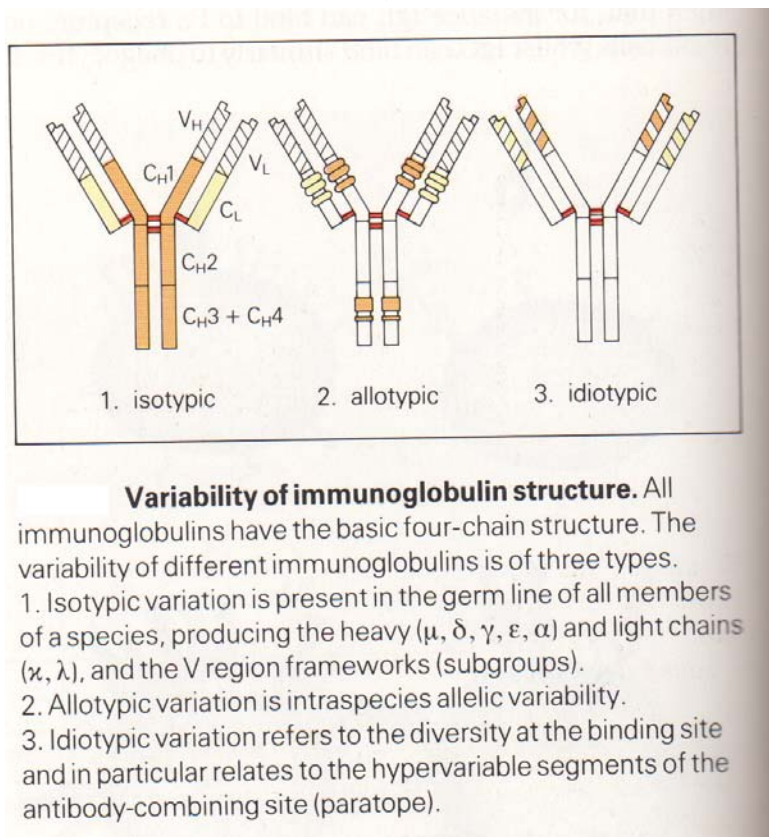
در سیستم ایمنی اختصاصی ۳ جزء وجود دارد که ویژه عمل می‌کنند:
لنفوسیتهای T، لنفوسیتهای B و Ab هائی که توسط لنفوسیتهای B ترشح می‌شوند، این سه جزء که اختصاصیت عمل دارند دارای خاصیت ایدیوتیپی (Idiotypic) هستند.

۱)خواص ایدیوتیپی در آنتی‌بادیها

خواص ایدیوتیپی در ساختمان Ab ها در واقع به خواص آنتی‌ژنیکی بخشVariableزنجیره سبک و سنگین ایمونوگلوبولینها اشاره دارد.

یادآوری:دو بخش Varibable زنجیره‌های سبک و سنگین در مقابل هم قرار می‌گیرند و یک Active site یا حفره پاراتوپ را به وجود می‌آورندکه Ag به آن متصل می‌شود. در واقع اپی توپ Ag یا شاخص آنتی‌ژنیکی Ag determinant به آن متصل می‌شود (شکل ۲).

شکل ۲



Variability of immunoglobulin structure. All immunoglobulins have the basic four-chain structure. The variability of different immunoglobulins is of three types.
1. Isotypic variation is present in the germ line of all members of a species, producing the heavy (μ, δ, γ, ε, α) and light chains (κ, λ), and the V region frameworks (subgroups).
2. Allotypic variation is intraspecies allelic variability.
3. Idiotypic variation refers to the diversity at the binding site and in particular relates to the hypervariable segments of the antibody-combining site (paratope).

۲) خواص ایدیوتیپی در لنفوسیت‌هایB

لنفوسیتهایB بر روی غشای خود دارای گیرنده‌های اختصاصی از جنس ایمونوگلوبولین هستند که با نام BCR یا (B cell Receptor) معرفی می‌شوند. هر سلول B در سطح خود فقط یک نوع گیرنده آنتی‌ژنیک دارد که از این یک نوع می‌تواند تعداد زیادی داشته باشد(۱۰۰ هزار تا ۲۰۰ هزار مولکول).

نکته : باید توجه داشته باشید که ایمونوگلوبولین های مستقر بر روی غشای B-cell دیگر Ab نامیده نمی‌شوند بلکه تنها ایمونوگلوبولینهایی که از B-cell به بیرون ترشح می‌شوند آنتی‌بادی نامیده می‌شوند. در واقع هر Ab حتما“ Ig است ولی هر Ig الزاماً Ab نیست.

۳) خواص ایدیوتیپی در لنفوسیت‌های T

لنفوسیتهایT نیز بر روی غشای خود دارای‌گیرندهٔ اختصاصی به نامTCR(T cell Receptor) هستند.

TCR ها را براساس نوع زنجیره‌های تشکیل دهنده به دو دسته تقسیم می کنند:

الف- TCR_1 که از دو زنجیرهٔ δ وγ تشکیل شده است و ۵-۱۰٪ کل لنفوسیت‌هایT را تشکیل می‌دهد.

ب- TCR_2 که از دو زنجیرهٔ β و α تشکیل شده است و ۹۰-۹۵٪ بقیه جمعیت را تشکیل می‌دهد.

در زیر ژنهای سازندهٔ محصولات ایمونولوژیکی که دارای خواص ایدیوتیپی هستند معرفی می‌گردند:

- ژنهای Variable (V)
- ژنهای Joining (J)
- ژنهای Diversity (D)
- ژنهای Constant (C)

ابتدا به چگونگی سازماندهی ژنوم ایجاد کننده Ig ها می‌پردازیم:

بخشVarible زنجیره سبک را دو ژنV وJ تولید می‌کنند. پس خاصیت ایدیوتیپی زنجیرهٔ سبک محصول دو ژنVوJ می‌باشد.

اما بخش ثابت زنجیره سبک مربوط به ژن C است که از این ژن‌ها در انسان دو نوع وجود دارد:

۱) ژن C کاپاساز(Cκ) که تاکنون فقط یک نوع ژن C کاپاساز در انسان کشف شده است.

۲) ژنC لانداساز(Cλ) که تاکنون ۶ نوع در انسان و ۹ نوع در موش‌کشف شده است.

نکته : در انسان ژن Cκ روی کروموزوم شماره ۲ و ژن Cλ لاندا ساز روی کروموزوم شماره ۲۲ قرار دارد (شکل ۳).

شکل شماره ۳

peptide	mouse	human
IgH	12	14
λ	16	22
κ	6	2
TCR α	14	14
TCR β	6	7
TCR γ	13	7
TCR δ	14	14
MHC	17	6
β_2-microglobulin	2	15

Chromosome location of MHC and antigen receptor genes. The numbers refer to the chromosomal location of the genes for the various peptides in man and mouse. Note that all of the loci are completely separate, with the single exception of the T cell receptor (TCR) δ chain which lies within the TCR α gene loci.

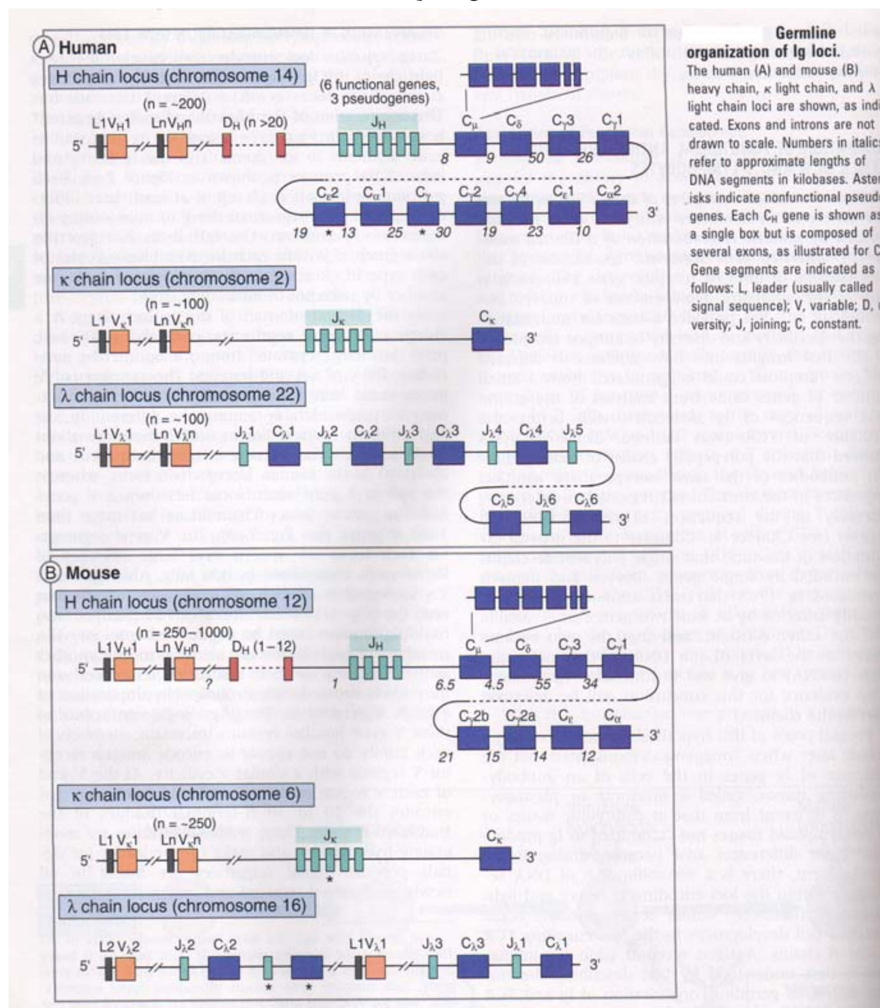
پس کلا"برای ساخت (زنجیره سبک Ig)ها ۳ ژن نیاز داریم. بخش متغیر زنجیره توسط دو ژن V و J و بخش ثابت آن محصول یک ژن κ ساز یا یکی از۶ نوع ژن λ ساز است. پس سه ژن می‌تواند یک پلی‌پپتید زنجیره سبک را ایجاد کند.

برخلاف VL بخش Variable زنجیره سنگین محصول سه ژن V و D و J است. به دلیل وجود یک ژن اضافهٔ D در تولید بخش متغیر زنجیره سنگین این زنجیره نسبت به زنجیره سبک از تنوع بیشتری هم برخوردار است و ضمنا" در اتصال به Ag نقش بیشتری داشته و قوی‌تر به Ag متصل می‌شود.

قسمت ثابت زنجیره سنگین محصول ژنهای Cμ برای IgM، Cδ برای IgD، $C\gamma_1$ تا $C\gamma_4$ برای IgG_1 تا IgG_4 . $C\alpha_1$ و $C\alpha_2$ برای IgA_1 و IgA_2 و Cε برای IgE می‌باشد(شکل ۴).

نکته:کلیه ژنهای کدکننده زنجیره‌سنگین Ig انسانی روی کروموزوم شماره۱۴ قراردارد. خواص ایدیوتیپی زنجیره سبک Ig را ژنهای V و J و خواص Idiotypic زنجیره سنگین را ژنهای V وD و J ایجاد می‌کنند.

شکل شماره ۴



و اما سوالی که در اینجا مطرح می‌شود این است که از این ژنها در طول تکامل چگونه استفاده می‌شود، تا دو مشخصه ویژگی Specificity و (تنوع) Diversity تجلی یابد.

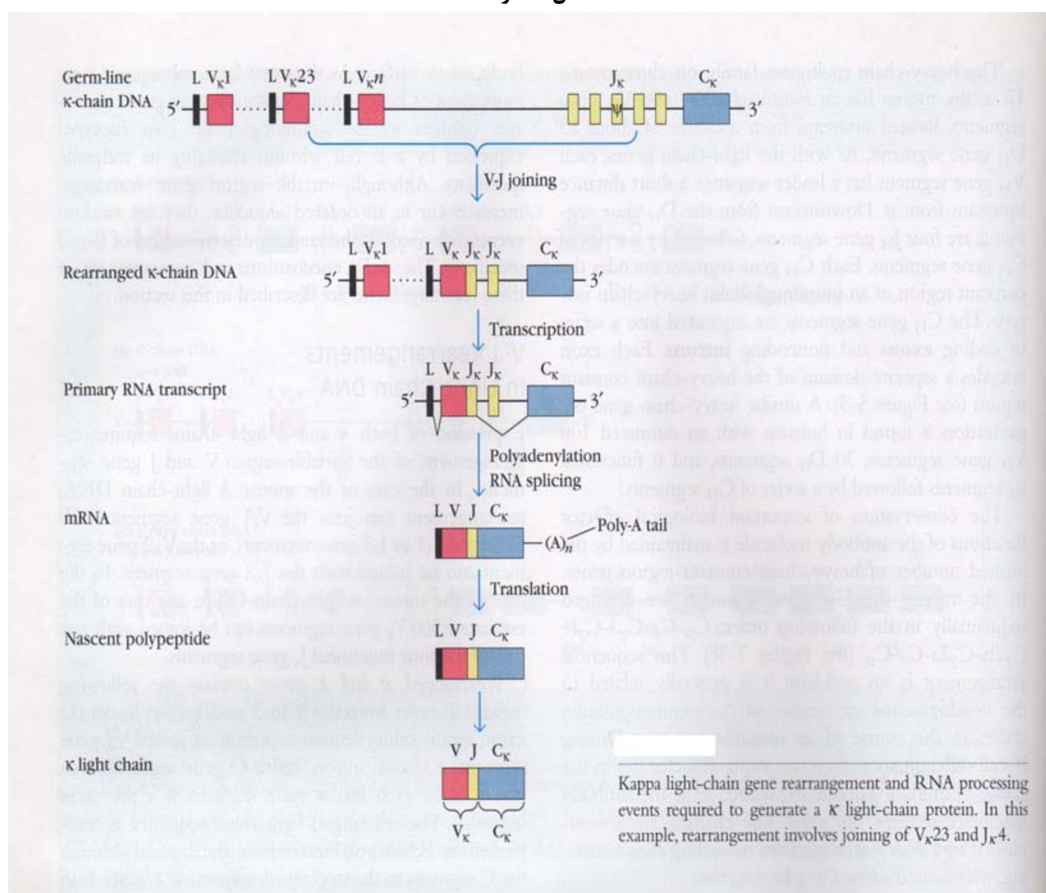
برای بدست آوردن جواب این سوال، محققان کروموزوهای سازندهٔ محصولاتی که دارای خاصیت ایدیوتیپی است را از دو نوع سلول جدا کردند:

۱- سلول تکامل نیافته در مراحل اولیه تکامل (نابالغ)

۲- سلول تکامل یافتهٔ بالغ

سپس نقشهٔ ژنتیکی کروموزومها را کاملا" بدست آورده و بعد این دو نقشه را با یکدیگر مقایسه نمودند. مثلا" در شکل ۵ کروموزوم شماره ۲ کاپاساز انسان را مشاهده می‌کنید که از یک سلول تکامل نیافته جدا شده و نقشه آن بدست آمده است. حال اگر از قسمت $5'$ به $3'$ بررسی کنیم:

شکل شماره ۵



ابتدا تعدادی ژن V مشاهده می‌شود که چون تعداد آن زیاد است از V_1 تا V_n نمایش داده می‌شود. ژن‌های V از یکدیگر جدا بوده و بین آنها اینترونهائی وجود دارد. بعد از ژنهای v با فاصله یا اینترونی (Interon) چند ژن J و بعد با فاصله‌ای تنها ژن C کاپاساز را مشاهده کنید. اما اگر کروموزوم شماره ۲ را از یک سلول تکامل یافته مثل سلول B بالغ جدا نموده و بررسی نمائیم: از $5'$ به $3'$ آنچه می‌بینیم به قرار زیر است:

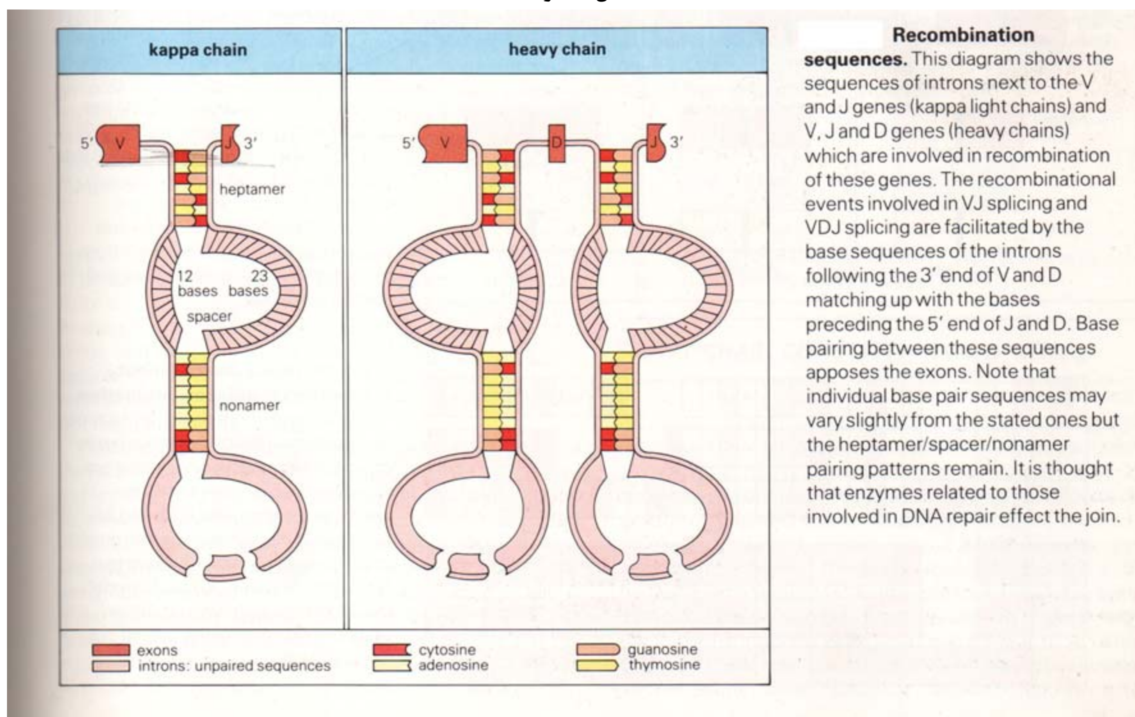
ممکن است ابتدا تعدادی از ژنهای V را مشاهده کنیم سپس می بینیم که یکی از ژنهای V به یکی از ژنهای J متصل شده است و مجموعه دو ژنی VJ را تشکیل داده است. یعنی سلول بعد از تکامل از n تعداد ژن V و n تعداد ژن J که داشته است یک ژنV خاص را به ژن یک J خاص متصل می‌کند و مجموعه دو ژنی VJ را می‌سازد. به این عمل Rearrengment ژنی یا نوآرائی ژنی گویند.

بعد از این قسمت یک سری ژن J و بعد با فاصله‌ای ژن C کاپاساز را می‌بینیم. در عمل Rearrengment ،تمامی ژنهای V بعد از ژن V متصل شده و ژن های J قبل از ژن J متصل به V حذف می‌شوند. یعنی در نوآرائی یکسری از ژنها را از دست داده‌ایم تا دو ژن بهم متصل شوند. اما ژنهای V ماقبل ژن V مورد نظر و ژنهای J ما بعد از ژن J مورد نظر باقی می مانند.

نکته :تنها از روی کروموزوم نوآرائی شده امکان رونویسی فراهم می‌شود و قبل از آن کروموزوم نمی‌تواند محصولی را تولید کند و به همین خاطر است که مثلا" سلول پوست نمی‌تواند زنجیره کاپا را بسازد. اما چون در طول تکامل در B cell ها این عمل انجام شده، لنفوسیتهای B می‌توانند زنجیره κ را بسازند.

برای انجام عمل نوآرائی باید یک loop در سطح DNA تشکیل شود تا یکی از V های خاص به یکی از J های خاص متصل شود. در این Loop ژنهای بینابینی قرار می‌گیرند. مثلا" اگر V_{30} به J_3 ملحق شود. V_1 تا V_{29} در روی کروموزوم باقی می‌ماند ولی V_{31} تا V_n در loop است و J_1 و J_2 در لوپ است و از J_4 تا آخر در روی کروموزوم حفظ می‌شود. به این عمل لوپ سازی گویند. که برای نوارائی ژنی لازم است . لوپ تشکیل شده و ژنهای موجود در آن نهایتا" با دخالت آنزیمهائی حذف می‌شود (شکل ۶).

شکل شماره ۶



Recombination sequences. This diagram shows the sequences of introns next to the V and J genes (kappa light chains) and V, J and D genes (heavy chains) which are involved in recombination of these genes. The recombinational events involved in VJ splicing and VDJ splicing are facilitated by the base sequences of the introns following the 3' end of V and D matching up with the bases preceding the 5' end of J and D. Base pairing between these sequences apposes the exons. Note that individual base pair sequences may vary slightly from the stated ones but the heptamer/spacer/nonamer pairing patterns remain. It is thought that enzymes related to those involved in DNA repair effect the join.

درمورد ژنهای کد کنند زنجیره سنگین ایمونوگلوبولینها که روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارند باید گفت که چون بخش متغیر این زنجیره محصول سه ژن است عمل الحاق ژنی باید دوبار انجام شود. یک بار از مخازن ژنهای D و J الحاق بین دو ژن D و J صورت می‌گیرد و مجموعه دو ژنی DJ ایجاد می‌شود و بار دیگر الحاق بین یکی از Vها با DJ صورت می‌گیرد لذا در نوآرائی ژنی برای ساخت بخش متغیر زنجیره سنگین دوبار عمل loop سازی اتفاق می‌افتد و نهایتا" مجموعه سه ژنی VDJ حاصل می‌شود.

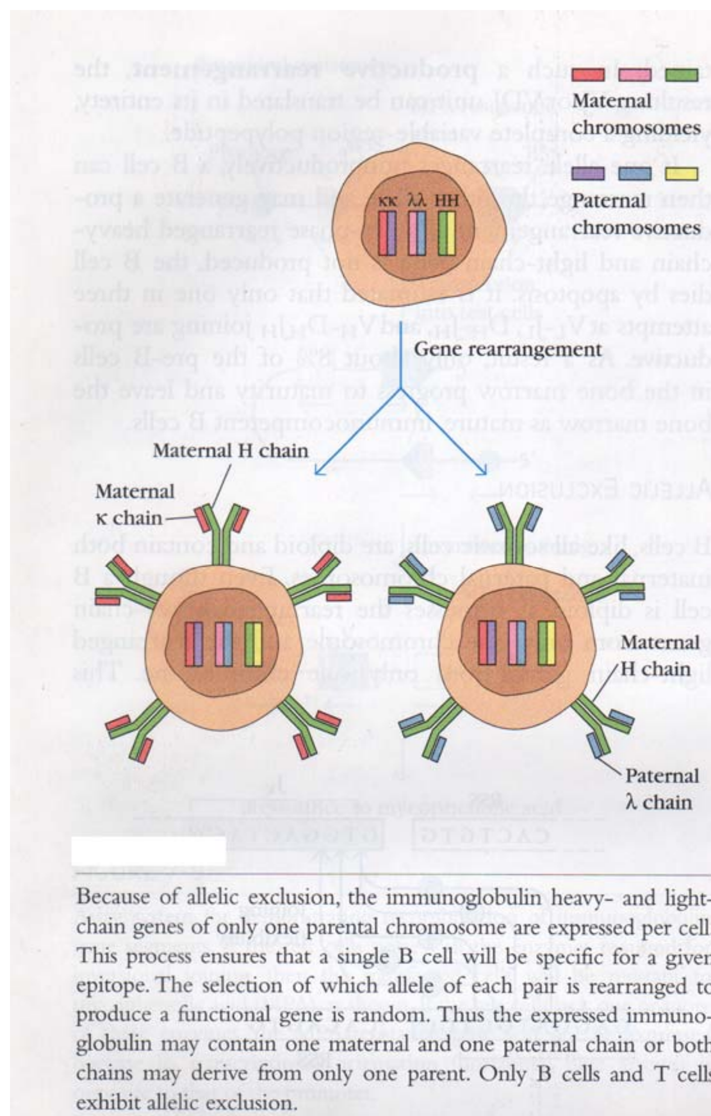
نکته: چون ترتیب قرار گیری ژنهای V ، D و J از $5'$ به $3'$ به ترتیب V، D و J می‌باشد. لذا پس از نوآرائی، ژنهایV بعد از ژن Vملحق شده، ژنهای J ماقبل از ژن J الحاق یافته و ژنهای D ما قبل و ما بعد از ژن D ملحق شده همگی حذف خواهند شد.

سلول بعد از نوآرائی به نام سلول متعهد نامیده می‌شود. یعنی متعهد می‌شود که فقط به یک آنتی‌ژن خاص پاسخ دهد. به عبارت دیگر خواص ایدیوتیپی آن شکل می‌گیرد. پس ویژگی یک سلول بعد از نوآرائی ژنی ایجاد می شود. .مثلا" اگر روی کروموزوم شماره ۲، سیصد ژن Variable و پنج ژن joining داشته باشیم نتیجتا" ۳۰۰×۵=۱۵۰۰ خاصیت ایدیوتیپی در زنجیره‌های سبک κ تولید شده توسط سلولهای مختلف در اثر نوآرائی های گوناگون خواهیم داشت.

حذف آللی(Allelic Exclusion):

در یک لنفوسیت B، شش کروموزوم برای ساخت ایمونوگلوبولین وجود دارد. یک جفت کروموزوم ۱۴ برای ساخت زنجیرهٔ سنگین ، یک جفت کروموزوم ۲۲ برای ساخت زنجیره سبک λ و یک جفت کروموزوم شماره ۲ برای ساخت زنجیره سبک κ. اگر تمام این کروموزمها توانایی rearrangement داشته باشند. دو نوع ایدیوتیپ برای زنجیره سنگین و چهار نوع ایدیوتیپ برای زنجیره‌های سبک وجود خواهد داشت . و در اثر الحاق زنجیره‌های سبک و سنگین مجموعا" هشت نوع خواص ایدیوتیپی در سلول B ایجاد خواهد شد. در حالیکه عملا" این طور نیست و هر لنفوسیت B و یا T می‌تواند یک نوع خاصیت ایدیوتیپی تولید نماید. در نتیجه از شش کروموزوم فوق در نهایت دو کروموزوم می‌تواند نوآرائی شده باشد و تولید محصول کند (یک کروموزوم ۱۴ و یکی از ۴ کروموزوم ۲ و ۲۲) و کروموزوم‌های دیگر بدون نوآرائی باقی می‌مانند. به طور مثال اگر در یک سلول B، کروموزوم ۱۴ مادری، زنجیره سنگین رابسازد، کروموزوم ۱۴ پدری به فرم اولیه باقی می‌ماند و اگر کروموزوم ۲۲ پدری برای ساخت زنجیره سبک نوآرا شود. سه کروموزوم دیگر به صورت Unrearranged باقی می‌مانند. یک سلولB یا λ ساز است یا κساز. اگر بعد از یک rearrangement، سلول قادر به تولید محصول خوب نباشد، مجددا" این عمل را تکرار می‌کند. تا به یک محصول خوب دست یابد. گاهی هر شش کروموزوم برای ایجاد یک ایمونوگلوبولین مناسب نوآرا می‌شوند ولی باز سلول نمی‌تواند یک Ig مناسب بسازد، در این حالت سلول دچار اپوپتوز می‌شود(شکل ۷).

شکل شماره ۷



Because of allelic exclusion, the immunoglobulin heavy- and light-chain genes of only one parental chromosome are expressed per cell. This process ensures that a single B cell will be specific for a given epitope. The selection of which allele of each pair is rearranged to produce a functional gene is random. Thus the expressed immunoglobulin may contain one maternal and one paternal chain or both chains may derive from only one parent. Only B cells and T cells exhibit allelic exclusion.

تولیدات یک سلول از نظر زنجیره سبک و یا سنگین ، یا شبیه مادر است یا پدر. شبیه هردو نیست. احتمال نوآرا شدن کروموزوم ۲ بیش از نوآرائی کروموزوم ۲۲ است. به عبارت دیگر κ سازی بیشتر از λ سازی انجام می‌شود. در انسان $\frac{۲}{۳}$ زنجیره‌های سبک λ است.

سلولی قادر به تولید محصول خواهد بود که در آن عمل rearrangement انجام شده باشد. بعد از تشکیل مجموعۀ VDJ برای ساخت زنجیرۀ سنگین و VJ برای ساخت زنجیره سبک، نسخه برداری آغاز می‌شود.

در هنگام نسخه‌برداری کروموزوم ۱۴، از اولین C بعد از VDJ نیز نسخه‌برداری می‌شود. یعنی از Cμ نسخه‌برداری می‌شود و اولین زنجیره‌ای که ساخته می‌شود، زنجیره سنگین μ است که این عمل در Pre-B cell اتفاق می‌افتد. سپس ختم نسخه‌برداری پس از Cμ ، بااضافه شدن poly A در جایگاه پلی‌آدنیلاسیون صورت می‌گیرد.

Pre-B cell قدرت ترشح این زنجیره را ندارد و آن را در سیتوپلاسم خود ذخیره می‌کند. اولین ایمونوگلوبولینی که ساخته می‌شود IgM است که توسط immature-B cell ساخته می‌شود. سلول B بالغ، قبل از برخورد با Ag ،فقط قادر به ساخت دوکلاس IgM و IgD است ولی سلول بالغ پس از برخورد با Ag اختصاصی، سایر کلاس‌ها و زیرکلاسهای Ig را می‌سازد. به تغییر تولید ، از IgM و IgD به سمت تولید سایر کلاس‌ها و زیرکلاس‌ها عمل Switching (Isotype Switching) می‌گویند.

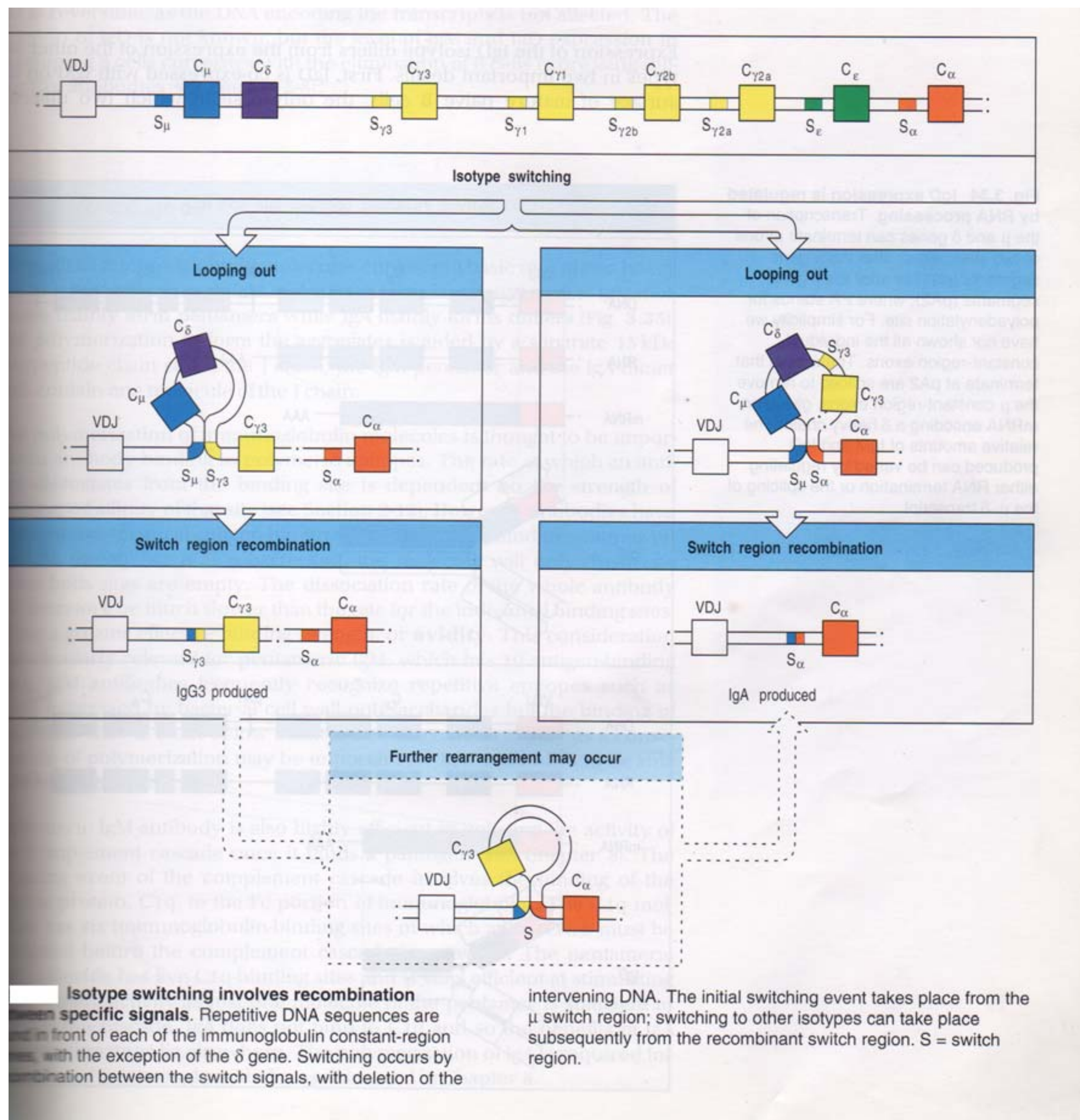
برای انجام این عمل شرایط زیر لازم است:

۱- برخورد با Ag اختصاصی
۲- همکاری T-cell با لنفوسیت B برای ایجاد پاسخ هومورال
۳- تولید سایتوکاینهای مختلف عمدتا" توسط T cell
۴- مولکولهای چسبندهٔ خاص که با ارتباط با یکدیگر باعث می‌شوند تا Switching انجام شود.

با وجود ۴ شرط فوق Switching چگونه رخ می‌دهد؟

برای انجام این عمل به ژنهای Switch(s) نیازمندیم که در قسمت $5'$ هریک از ژنهای C قرار دارند. ژنهای S قبل از ژنهای C ، از لحاظ سکانس نوکلئوتیدی، فرم تکمیل کنندهٔ ژن S قبل از Cμ می‌باشند. همهٔ آنها می‌توانند به ژن S، ماقبل Cμ باند شوند. برای مثال برای اینکه تولید از IgM به IgG_3 تغییر کند، ژن Sμ به ژن $S\gamma_3$ باند می‌شود. یک loop تشکیل می‌شود که توسط آنزیم حذف می‌شود ودر نهایت VDJ در نزدیکی $C\gamma_3$ قرار می‌گیرد و بدین ترتیب نسخه‌برداری از روی VDJ و اولین C بعد از آن ($C\gamma_3$) انجام می‌شود (شکل ۸).

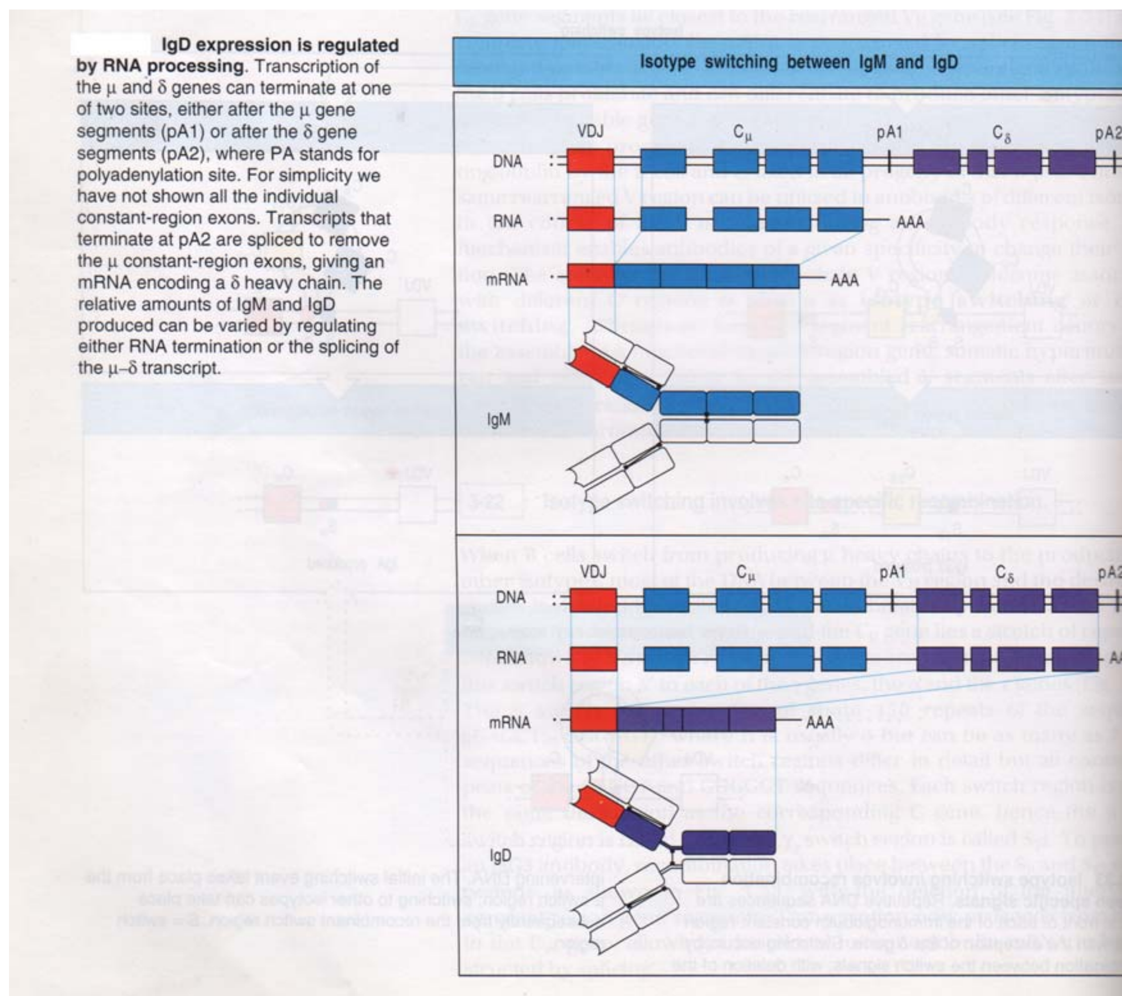
شکل شماره ۸



Isotype switching involves recombination between specific signals. Repetitive DNA sequences are found in front of each of the immunoglobulin constant-region genes, with the exception of the δ gene. Switching occurs by recombination between the switch signals, with deletion of the intervening DNA. The initial switching event takes place from the μ switch region; switching to other isotypes can take place subsequently from the recombinant switch region. S = switch region.

درتولید همزمان IgM و IgD، Switching در سطح mRNA اتفاق می افتد که فقط در سلولهای B بالغ رخ می دهد. در ساخت سایر زیرکلاس‌ها، Switching در سطح mRNA به ندرت رخ می‌دهد. (برای تولید IgD و IgM، Switching به معنای واقعی آن انجام نمی‌شود ولی به همان عمل ترجمه از روی mRNA آن، Switching در سطح mRNA می‌گویند) (شکل ۹).

شکل شماره ۹



همانطور که می‌دانیم، ایمونوگلوبولین‌ها هم به عنوان گیرنده در سطح سلول های سنتز می‌شوند و هم به عنوان آنتی‌بادی توسط پلاسماسل‌ها سنتز و ترشح می‌شوند. حال سئوال این است که چه عاملی باعث می‌شود که ایمونوگلوبولینها، به فرم گیرنده و گاهی به عنوان آنتی‌بادی سنتز گردند؟

برای ساخت IgM ، ابتدا نسخه برداری از VDJ و سپس از قطعات $C\mu_1$ تا $C\mu_4$ که سازنده چهار Domain بخش ثابت IgM هستند انجام می‌شود. در پایان پس از ژنهای C دو ژن دیگر وجود دارد: این دو ژن که پس از دیگر ژنهای C در قسمت $3'$ کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارند عبارتند از:

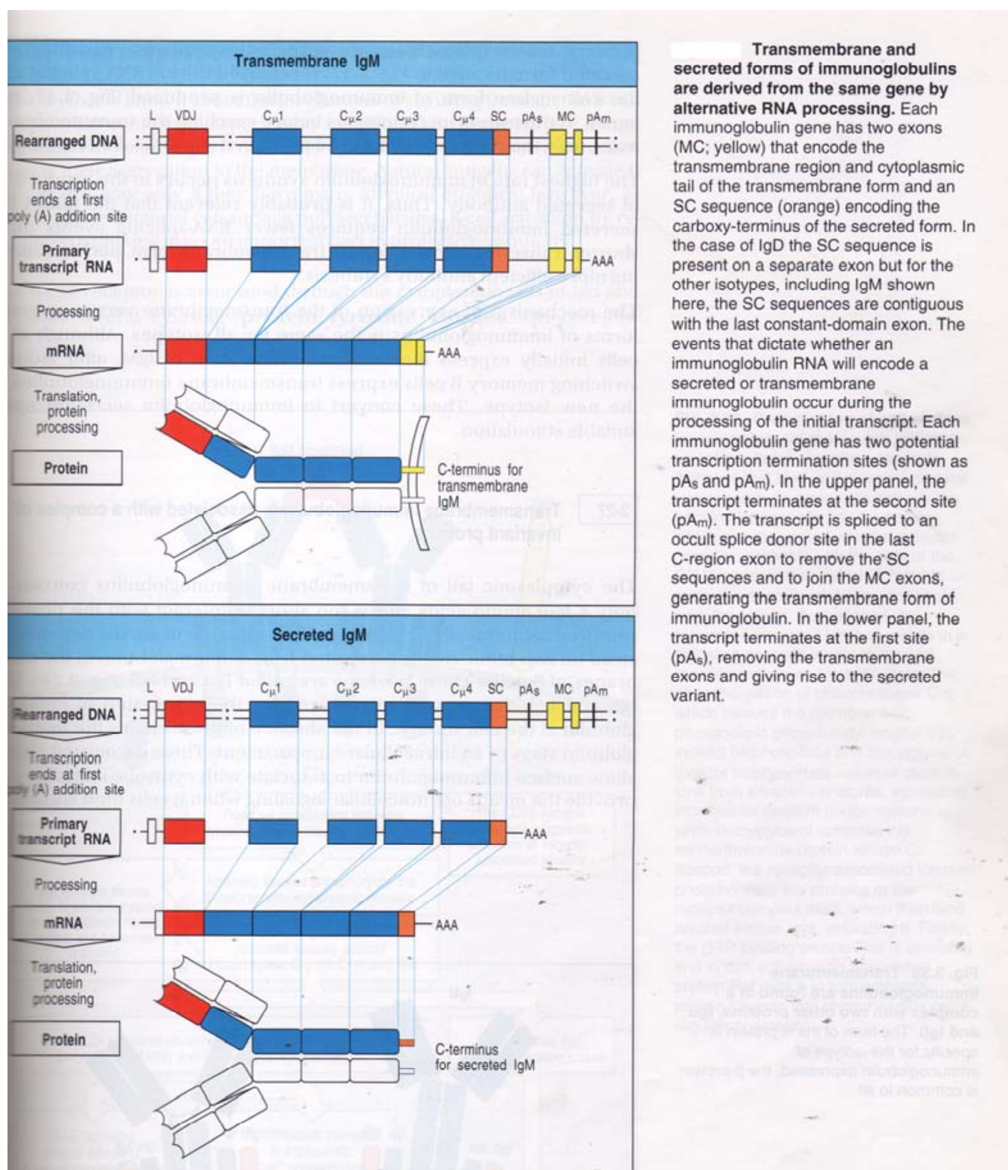
۱. Secreted Component (SC)
۲. Membrane Component (MC)

اگر IgM به عنوان گیرنده بخواهد در غشا مستقر شود:

از روی SC و MC نسخه‌برداری می‌شود و سپس در primary mRNA، حذف اینترفرونها و اگزون SC انجام می‌شود. در انتهای mRNA حاصل MC قرار دارد. MC به ۴۱ آمینواسید هیدروفوب ترجمه می‌شود. پروتئین حاصل توسط این بخش هیدروفوب که در انتهای آن قرار دارد در غشاء مستقر می‌شود و از آن عبور نمی‌کند و نقش گیرنده را در غشاء ایفا می‌کند. انتهای دّمی ایمونوگلوبولین غشایی شامل دو بخش داخل غشایی و داخل سیتوپلاسمی است.

اگر IgM به عنوان آنتی‌بادی سنتز گردد: ابتدا نسخه‌برداری از روی VDJ، $C\mu_4$ - $C\mu_1$ و SC انجام می‌گیرد و ختم نسخه‌برداری پس از SC انجام می‌شود. با حذف اینترونها در mRNA ترجمه آغاز می‌شود. SC کد کننده ۲۱ آمینو اسیدهیدروفیل است که نمی‌تواند درغشا مستقر شود. و در نتیجه زنجیرهٔ سنگین به فرم آنتی‌بادی به خارج سلول ترشح می‌شود(شکل ۱۰).

شکل شماره ۱۰



Transmembrane and secreted forms of immunoglobulins are derived from the same gene by alternative RNA processing. Each immunoglobulin gene has two exons (MC; yellow) that encode the transmembrane region and cytoplasmic tail of the transmembrane form and an SC sequence (orange) encoding the carboxy-terminus of the secreted form. In the case of IgD the SC sequence is present on a separate exon but for the other isotypes, including IgM shown here, the SC sequences are contiguous with the last constant-domain exon. The events that dictate whether an immunoglobulin RNA will encode a secreted or transmembrane immunoglobulin occur during the processing of the initial transcript. Each immunoglobulin gene has two potential transcription termination sites (shown as pA_s and pA_m). In the upper panel, the transcript terminates at the second site (pA_m). The transcript is spliced to an occult splice donor site in the last C-region exon to remove the SC sequences and to join the MC exons, generating the transmembrane form of immunoglobulin. In the lower panel, the transcript terminates at the first site (pA_s), removing the transmembrane exons and giving rise to the secreted variant.

خلاصه مباحث این فصل:

یکی از جفت کروموزوم ۱۴ برای ساخت زنجیره سنگین (یا پدری و یا مادری) و یکی از ۴ کروموزوم ۲ و ۲۲ برای ساخت زنجیره سبک rearrange می‌شوند و مابقی بفرم اولیه (unrrearange) باقی می‌ماند. که به این پدیده ، پدیدهٔ حذف آللی می‌گویند. نوآرائی برای رسیدن به یک محصول خوب از روی کروموزوم دیگر ادامه می‌یابد. و اگر سلول نتواند پلی‌پپتید مناسبی را تولید کند، محکوم به نابودیست.

سلول B قبل از Switching قادر به تولید IgM و IgD است و با عمل Swithching می‌تواند دیگر کلاس‌های Ig را نیز تولید نماید. برای انجام Switching چهار شرط لازم است.

۱) برخورد با Ag اختصاصی

۲) همکاری T cell

۳) تولید سایتوکاین‌ها

۴) وجود مولکولهای چسبنده خاص

فقط سلول B بالغ می‌تواند دو کلاس IgD و IgM را همزمان تولید کند.

دو ژن SC و MC تعیین کننده ترشحی بودن Ig و یا گیرنده بودن آن است.

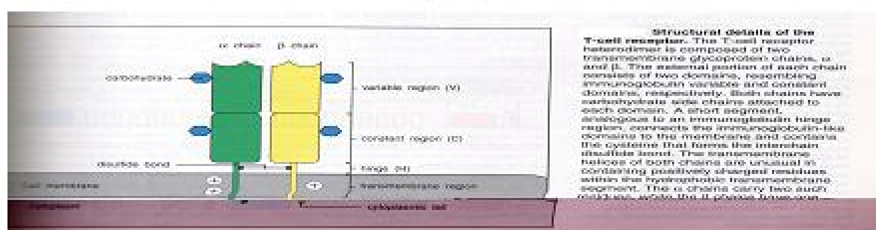
ژنتیک لنفوسیت‌های T

رسپتورهای سطح Tcell ها (TCR) دو نوعند:

۱) TCR_1 که در ٪۵ جمعیت Tcell ها دیده می‌شود ودارای دو زنجیره γ و δ می‌باشد.

۲) TCR_2 که در٪۹۵ بقیه جمعیت Tcellها یافت می‌شود و از دو زنجیره α و β تشکیل می‌شود(شکل ۱۱).

شکل شماره ۱۱



ژن کد کننده زنجیره های β وγ انسانی روی کروموزوم شماره ۷ قراردارند و ژن کد کننـد زنجیـره‌هـای α و δ انـسانی روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارند (شکل ۱۲).

شکل شماره ۱۲

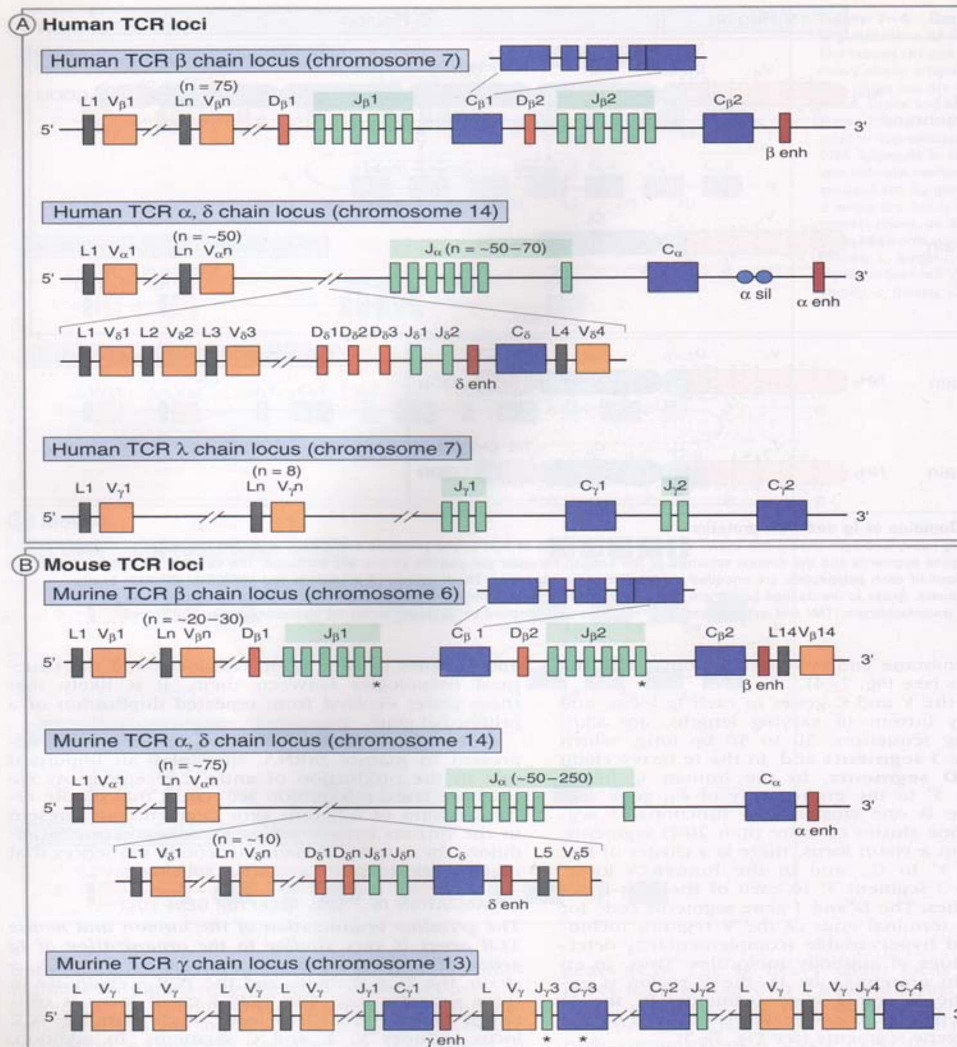


Figure 7–6 Germline organization of TCR loci. The human (A) and mouse (B) TCR α, β, γ, and δ chain loci are shown, as indicated. Exons and introns are not drawn to scale. Asterisks indicate nonfunctional pseudogenes. Each constant (C) gene is shown as a single box but is composed of several exons, as illustrated for $C_{\beta}1$. Gene segments are indicated as follows: L, leader (usually called signal sequence); V, variable; D, diversity; J, joining; C, constant; Enh, enhancer. TCR, T cell receptor.

اگرنقشه کلی کروموزوم شماره۷ انسانی(که هنوز بازآرائی نشده است)را ازانتهای $5'$ به $3'$ بررسی کنیم.

ابتدا چندین ژن V دیده می‌شود که به علت کثرت از $V\beta_1$ تا $V\beta_n$ نامگذاری شده‌اند . بعد یک اینترون و سپس ژنهای D و J مشاهده می‌شود.. بعد از ژنهای J ، ژنهای C قرار دارند. در انسان دو نوع ژن ثابت برای زنجیره β شناخته شده است: $C\beta_1$ و $C\beta_2$.

همانطور که در مورد ژنهای سازندهٔ Ig ها گفته شد،برای تولید یک محصول ویژه با خاصیت ایدیوتیپی در لنفوسیت‌های B و T لازمست ابتدا ژنهای سازنده آن محصولات بازآرائی شوند. این واقعه در مورد لنفوسیت T در عضو لنفوئیدی مرکزی یعنی غدهٔ تیموس رخ می‌دهد

تفاوتهای موجود بین بازآرائی ژنهای سازنده Ig و ژنهای سازنده TCR

۱. محل بازآرائی ژنی لنفوسیت‌هایB در مغز استخوان ولی برای لنفوسیت‌هایT در تیموس است.
۲. در سلول های B شاهد جهش‌های سوماتیک هستیم در حالیکه T cell ها طبق مکانیسم‌های مختلف از وقوع جهش‌های سوماتیک ممانعت به عمل می‌آورند.
۳. افزایش قدرت اتصال (Affinity maturation) در برابر آنتی‌ژن اختصاصی در کلاس‌های مختلف ایمونوگلوبولین بجز IgM رخ می‌دهد ولی در مورد لنفوسیت‌های T این افزایش که ناشی از وقوع جهش‌های سوماتیک است مشاهده نمی‌شود.

مکانیسم‌های ایجادتنوع در ایمونوگلوبولینها و TCR :

سیستم ایمنی اختصاصی در کنار عملکرد ویژه از تنوع (Diversity) بالایی نیز برخوردار است . اینک به محاسبه میزان تنوع اجزاء سیستم ایمنی اختصاصی (ایمنی هومورال) و ایمنی سلولی می‌پردازیم:

۱- وجود چندین ژن در ماده ژنتیکی اولیه (Germe line):

هریک از زنجیره‌های H، L، α، β، γ و δ دارای چندین ژن V و J (و برخی از آنها D) هستند. اینکه کدامیک از ژنهای V با کدام ژن D و سپس با کدام ژن J متصل شود و اینکه الگوی بازآرایی به چه صورت انجام پذیرد تنوع قابل ملاحظه‌ای را بوجود می‌آورد.

نکته: هر کلون سلول B و سلول‌های اخلاف آن ، ترکیب واحدی از ژنهای V، D و J را بارز می‌نمایند و به طور منطقی می‌توان از این مشاهده نتیجه گرفت که هر تومور مونوکلونال که از یک سلول B مشتق شده است باتمامی تومورهای دیگر متفاوت است، بنابراین الگوی بازآرایی ژنهای Ig می‌تواند شاخص مفیدی برای تشخیص کلونی باشد که لنفومها و لوسمی‌های سلول B از آن مشتق شده است.

۲- اتصال ژنهای D به یکدیگر

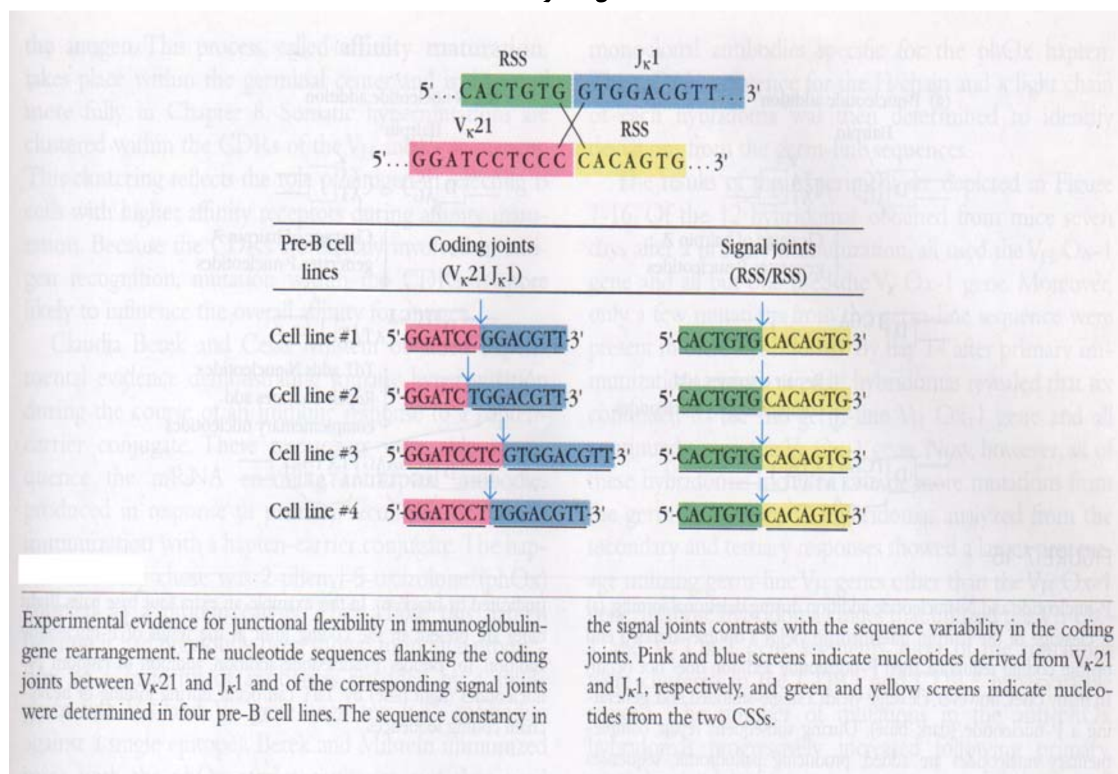
درپاره‌ای از مواقع ژنهای Diversity به هم ملحق شده و عمل بازآرایی بین ژنهای D هم رخ می‌دهد. هر چند که این واقعه زیاد شایع نیست و اغلب در مورد زنجیره δ از TCR_1 صدق می‌کند البته گاهی در مورد زنجیره β از TCR_2 نیز رخ می‌دهد. Rearrengment بین ژنهای Diversity یکی از دلایل عمده علت تنوع بیشتر TCR_1 نسبت به TCR_2 می‌باشد[این واقعه در ژنهای TCR_1 (δ) شایعتر از TCR_2 (β) است] .

۳- Junctional Flexibility :

در ضمن بازآرائی ژنهای V، D و J ممکن است ژنهای خاص در نواحی مختلفی به یکدیگر متصل شوند. به این پدیده می‌توانیم نام دیگری هم بدهیم و آن « بی دقتی دربازآرایی DNA » است. به این معنی‌که توالی نوکلئوتیدی در انتهای $3'$ یک ژن V و $5'$ یک ژن D (در زنجیره سنگین) یا $3'$ یک ژن V و $5'$ یک ژن J (در زنجیره سبک و سنگین) ممکن است هر نوترکیبی را با هریک از چند نوکلئوتیدی که در این انتهاها قرار دارند بوجود آورند. یعنی یک قابلیت انعطاف در محل اتصال وجود دارد و به این ترتیب سکانس‌های نوکلئوتیدی متعددی ممکن است حاصل شود. اگر

سکانس حاصل نوترکیبی منجر به تولید کدون بی‌معنی یا خاتمه در RNA نگردد می‌توان انتظار داشت که در نتیجه تنوع توالی نوکلئوتیدها، توالی‌های مختلفی از اسید آمینه بوجود آیند (شکل ۱۳)

شکل شماره ۱۳



Experimental evidence for junctional flexibility in immunoglobulin-gene rearrangement. The nucleotide sequences flanking the coding joints between $V_{\kappa}21$ and $J_{\kappa}1$ and of the corresponding signal joints were determined in four pre-B cell lines. The sequence constancy in the signal joints contrasts with the sequence variability in the coding joints. Pink and blue screens indicate nucleotides derived from $V_{\kappa}21$ and $J_{\kappa}1$, respectively, and green and yellow screens indicate nucleotides from the two CSSs.

۴- اضافه شدن نوکلئوتیدهابه ژنهای سازنده خواص ایدیوتیپیک که‌ممکن است به یکی از دو فرمN یا P رخ دهد که سبب ایجاد تنوع بیشتری دراین خواص می‌گردد.

۵- جهش‌های سوماتیک که در ژن‌های سازنده بخشIg.V ها رخ می‌دهد، منجر به تغییر در ویژگی اتصال به Ag می‌شود.اغلب این جهش‌های سوماتیک سبب افزایش قدرت اتصال (Affinity maturation) در پاراتوپ ایمونوگلوبولینها می‌گردد. جهش‌های سوماتیک در ضمن تکاملB cell ها . در ژنهای سازنده بخش متغیر زنجیره‌ها رخ می‌دهد ولی در ژنهای سازنده TCR_1 و TCR_2 اتفاق نمی‌افتد.

۶- نحوه الحاق زنجیره‌های سبک و سنگین : علاوه بر شرایط فوق که همگی در سطح ژنها عمل می‌کنند، الحاق زنجیره‌های مختلف H و L در سلولهای مختلف B نیز به تنوع ایمونوگلوبولینها کمک می‌کند. چرا که نواحی V هر دو زنجیره در شناسایی Ag شرکت می‌کنند [برای در نظر گرفتن این عامل در محاسبات ،تنوع دو زنجیره سبک (κ و λ) را باهم جمع کرده و نتیجه حاصل را در تنوع زنجیره سنگین ضرب می‌نمائیم].

۷- Cross reaction : این عامل باعث می‌شود تنوع واقعی بیشتر از مقدار محاسبه شده در جدول باشد. این اتفاق ناشی از اشتراک شاخصهای آنتی ژنیک در Agهای مختلف است وبه‌سیستم ایمنی‌اجازه می‌دهدکه متنوعتر پاسخ بدهد بنابراین Cross

Reaction در اینجا به عنوان یک نقطه قوت برای سیستم ایمنی تلقی می‌شود. این اتفاق حتی در مورد Abهای مونوکلونال نیز رخ می‌دهد. البته Cross Reaction دارای یک نقطه ضعف نیز می‌باشد و آن افزایش احتمال وقوع بیماریهای Auto- Immune(خود ایمن) می باشد (جداول ۲، ۳، ۴).

جدول ۲

MECHANISM OF DIVERSITY	HEAVY CHAIN	κ	λ
	ESTIMATED NUMBER OF SEGMENTS *		
Multiple germ-line gene segments:			
V	300–1000	300	2
D	13	0	0
J	4	4	3
	POSSIBLE NUMBER OF COMBINATIONS †		
Combinatorial V-J and V-D-J joining	$300 \times 13 \times 4 = 1.6 \times 10^4$	$300 \times 4 = 1.2 \times 10^3$	$2 \times 3 = 6$
Junctional flexibility	+	+	+
P-region nucleotide addition	+	+	+
N-region nucleotide addition	+	–	–
Somatic mutation	+	+	+
Combinatorial association of heavy and light chains	$>1.6 \times 10^4 \times (>1.2 \times 10^3 + >6) = \gg 1.9 \times 10^7$		

* The estimated number of variable-region segments in human DNA is as follows: 100 V_H, 30 D_H, and 6 functional J_H; 100 V_κ and 5 J_κ; 100 V_λ, and 6 J_λ. The sources of antibody diversity in humans are identical to those in the mouse.

† (+) indicates mechanism makes a signficant contribution to diversity but to an unknown extent. (–) indicates mechanism does not operate.

جدول ۳

SOURCE OF VARIATION	CDR1	CDR2	CDR3
Sequence encoded by:	V segment	V segment	V_L-J_L junction V_H-D_H-J_H junctions
Junctional flexibility	–	–	+
P-nucleotide addition	–	–	+
N-nucleotide addition*	–	–	+
Somatic hypermutation	+	+	+

* N-nucleotide addition occurs only in heavy-chain DNA.

جدول ۴

MECHANISM OF DIVERSITY	H CHAIN	κ CHAIN	α CHAIN	β CHAIN	γ CHAIN	δ CHAIN
ESTIMATED NUMBER OF SEGMENTS						
Multiple germ-line gene segments						
V	300	300	100	25	7	10
D	12	0	0	2	0	2
J	4	4	50	12	3	2
POSSIBLE NUMBER OF COMBINATIONS*						
Combinatorial V-J and V-D-J joining	$300 \times 12 \times 4 = 1.4 \times 10^4$	$300 \times 4 = 1.2 \times 10^3$	$100 \times 50 = 5 \times 10^3$	$25 \times 2 \times 12 = 6 \times 10^2$	$7 \times 3 = 21$	$10 \times 2 \times 2 = 40$
Alternative joining of D gene segments	–	–	–	+ (some)	–	+ (often)
Junctional flexibility	+	+	+	+	+	+
N-region nucleotide addition †	+	–	+	+	+	+
P-region nucleotide addition	+	+	+	+	+	+
Somatic mutation	+	+	–	–	–	–
Total estimated diversity ‡	~ 10^{11}		~ 10^{15}		~ 10^{18}	

A plus sign (+) indicates mechanism makes a significant contribution to diversity but to an unknown extent. A minus sign (–) indicates echanism does not operate.
See Figure 11-8d for theoretical number of combinations generated by N-region addition.
Total estimated diversity includes contribution from combinatorial association of chains.

فصل هشتم

انواع لنفوسیت ها و پاسخ های ایمنی

انواع لنفوسیت‌ها و پاسخ‌های ایمنی

لنفوسیتها به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱- لنفوسیتB
۲- لنفوسیت T
۳- Null Cell = LGL (Large granular lymphocyte) =TPC (Third population cell)

لنفوسیتهای T و B مسئول پاسخهای ایمنی اختصاصی هستند در حالیکه دسته سوم لنفوسیتها (LGL) در پاسخهای ایمنی غیراختصاصی (ذاتی) نقش دارند. همانطور که می‌دانیم لنفوسیت‌های B مسئول پاسخ ایمنی هومورال هستند و Tcell ها در پاسخ ایمنی سلولی (CMI) مشارکت دارند.

در ابتدا به شرح مختصری از خصوصیات لنفوسیتهای خنثی (Null) می‌پردازیم

LGL (Large granular lymphocyte) :

این سلولها که دسته سوم لنفوسیت‌ها را می‌سازند در پاسخ‌های ایمنی غیراختصاصی نقش دارند به عبارت دیگر این سلولها فاقد خاصیت ایدیوتیپی هستند.

LGL ها به دودسته تقسیم می‌شوند:

۱- سلولهای Naturl Killer cell (NK):

کارشان نظارت و مراقبت از موجود زنده است . به عبارت دیگر در پاسخهای Immuno-surveillance مشارکت دارند. در بدن ما روزانه هزاران سلول موتاسیون یافته، بدخیم، آلوده به ویروس وآلوده‌به پاتوژن‌های داخل سلولی ایجاد می‌شود که بدون نیاز به تحریک پاسخ ایمنی اختصاصی توسط NKها حذف می‌شوند.

Killer cell

جمعیت دوم LGL ها را سلولهای Killer شامل می‌شوند. این سلولها مسئول سیتولیز وابسته به Ab هستند (Antibody Dependent Cell Mediated Cytolysis: ADCC) هنگامی که یک سلول از فرم نرمال خارج شود (توسط عامل پاتوژن آلوده شود، بدخیم شود، دچار موتاسیون گردد و ...) مارکرهای را بر سطح خود بارز می‌نماید تا توسط سیستم ایمنی قابل شناسایی گردد. به چنین سلولی که از فرم نرمال خارج شده و باید توسط سیستم ایمنی شناسایی شود سلول هدف (target cell) می‌گویند. بر علیه چنین سلولی که در سطح خود شاخص‌های جدید آنتی‌ژنیک را بارز کرده، سیستم ایمنی هومورال فعال شده و بر علیه آن آنتی‌بادی می‌سازد. آنتی‌بادی ساخته شده توسط جایگاههای فعالش (active site) به شاخص‌های آنتی‌ژنیک سطح سلول هدف متصل می‌شود و به این ترتیب کمپلکس ایمنی (Immune Complex) ساخته می‌شود. آنتی‌بادی به تنهایی قادرنیست سلول هدف رااز بین ببرد بلکه برای این کار واسطه واقع می‌شود.

کمپلکس ایمنی تشکیل شده به طرق مختلف ممکن است حذف شود که عبارتند از :

الف- (Complement mediated cytolysis) (C.M.C)

یکی از راههای حذف شدن کمپلکس ایمنی، فعال شدن سیستم کمپلمان است. از آنجا که Ab در این وقایع دخیل است ، کمپلمان عمدتا" از مسیر کلاسیک فعال می‌شود ولی گاهی از مسیر آلترناتیو و گاهی تواما" از دو مسیر فعال می‌گردد.

ب -اپسونیزاسیون Opsonization

فاگوسیتوز شدت یافته در حضور اپسونین‌ها (آنتی‌بادی و سیستم کمپلمان) را اپسونیزاسیون گویند. اپسونین مانند ادویه‌ای که به غذا زده می‌شود شدت بیگانه خواری را افزایش می‌دهد.

چندین نوع اپسونین وجود دارد:

۱-آنتی‌بادی‌ها: که بهترین کلاس برای اینکار IgG است.

۲- اجزاء حاصل از فعالیت سیستم کمپلمان که بهترین آنها برای اینکار C_3b است.

ج -گاهی اوقات مکانیسم‌های CMC و اپسونیزاسیون به درستی عمل نمی‌کنند در اینصورت مکانیسم دیگری فعال میشود که با نامADCC (Antibody Dependent Cell Mediated Cytolysis) معرفی می‌شود. ADCC ناشی از عملکرد سلولهای killer است. این سلولها دارای دو گیرنده خاص در سطح غشایشان می‌باشند:

۱) FCR (Fc receptor) : این گیرنده به بخش FC، آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود. FCR ها انواع متعددی دارند که هرکدام برای FC یک نوع Ig می‌باشد. عمده‌ترین آنها FcγR است که به IgG متصل می‌شود.

۲) CR(Complement receptor) : این رسپتور عمدتا" به C_3b متصل می‌شود.نام رسپتوری که به C_3b متصل می‌شود CR_1 است.

سلول Killer به کمک این دو گیرنده قادر است در پاسخ ADCC شرکت کند: به این ترتیب که هنگامی که اکتیو سایت آنتی بادی به سلول هدف متصل شد بخش Fc آنتی‌بادی توسطFCR در سطح سلول Killer شناسایی می‌شود.

سلول Killer برخلاف ماکروفاژها قادر به عمل ریزه‌خواری نیست و لذا وجود مولکول آنتی‌بادی و یا اجزاء سیستم کمپلمان فعال شده در این مسیر سبب نزدیکی سلول Killer به سلول هدف می‌گردد.

بعد از اتصال FCR و یا CR موجود بر سطح سلولهای Killer به آنتی‌بادی و یا به اجزاء سیستم کمپلمان موجود در کمپلکس ایمنی، سلول Killer محتویات داخل گرانولهایش را آزاد می‌نماید. آنزیم‌ها و مواد واسطه‌ای که به این ترتیب آزاد می‌شوند بیشترین اثر را روی سلولهای نزدیک سلول killer می‌گذارند (بخصوص سلول هدف). البته علاوه بر این سلول که هدف واقعی سیستم ایمنی است سلول‌های سالمی هم که در نزدیکی سلول Killer هستند نیز ممکن است آسیب ببینند. به این سلولها نظاره گران بی‌گناه (Inocent bystenders) می‌گویند.

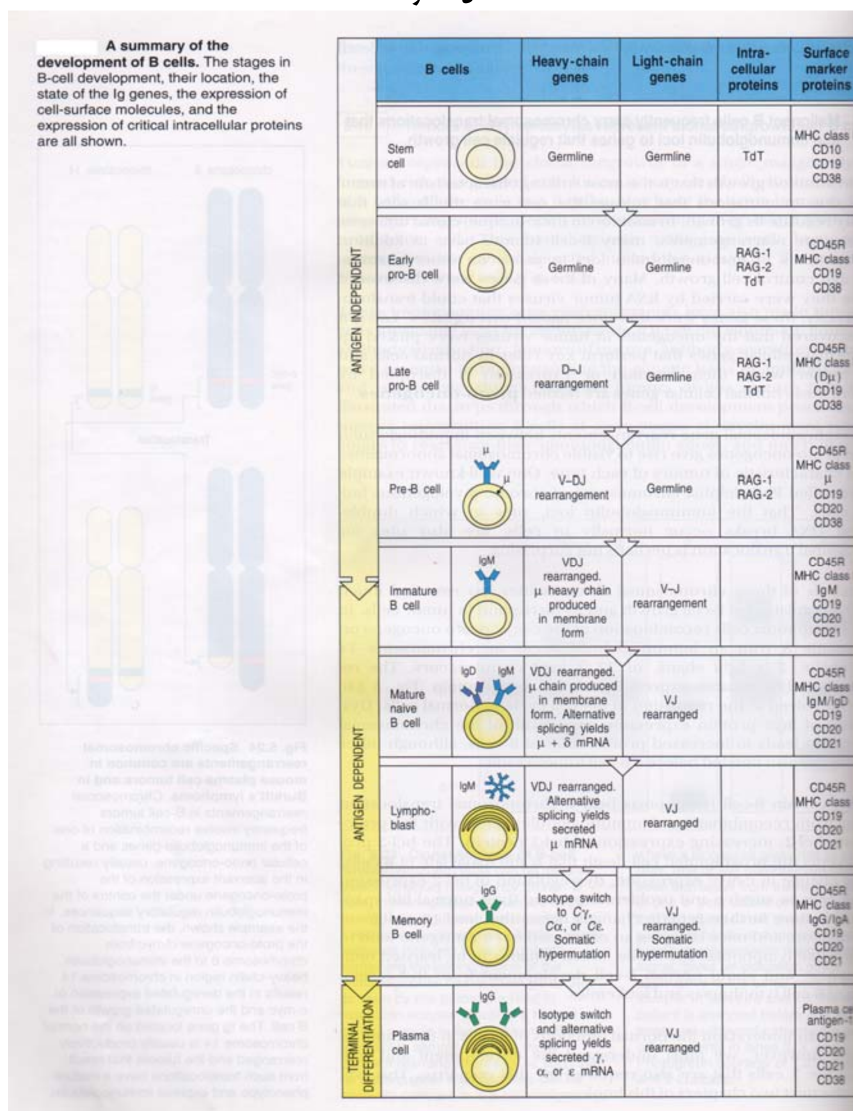
لنفوسیت‌های B و پاسخ‌های ایمنی هومورال :

تکامل لنفوسیت‌های B که عمده سلول‌های پاسخگودر ایمنی هومورال هستند شامل دو فاز مختلف است:

الف- فاز غیر وابسته به Ag (Antigen independent phase)

ب- فاز وابسته به Ag (Antigen dependent phase) (شکل ۱۴)

شکل شماره ١٤



A summary of the development of B cells. The stages in B-cell development, their location, the state of the Ig genes, the expression of cell-surface molecules, and the expression of critical intracellular proteins are all shown.

Phase	B cells	Heavy-chain genes	Light-chain genes	Intra-cellular proteins	Surface marker proteins
ANTIGEN INDEPENDENT	Stem cell	Germline	Germline	TdT	MHC class II, CD10, CD19, CD38
ANTIGEN INDEPENDENT	Early pro-B cell	Germline	Germline	RAG-1, RAG-2, TdT	CD45R, MHC class II, CD19, CD38
ANTIGEN INDEPENDENT	Late pro-B cell	D–J rearrangement	Germline	RAG-1, RAG-2, TdT	CD45R, MHC class II, (Dμ), CD19, CD38
ANTIGEN INDEPENDENT	Pre-B cell (μ)	V–DJ rearrangement	Germline	RAG-1, RAG-2	CD45R, MHC class II, μ, CD19, CD20, CD38
ANTIGEN INDEPENDENT	Immature B cell (IgM)	VDJ rearranged. μ heavy chain produced in membrane form	V–J rearrangement		CD45R, MHC class II, IgM, CD19, CD20, CD21
ANTIGEN DEPENDENT	Mature naive B cell (IgD, IgM)	VDJ rearranged. μ chain produced in membrane form. Alternative splicing yields μ + δ mRNA	VJ rearranged		CD45R, MHC class II, IgM/IgD, CD19, CD20, CD21
ANTIGEN DEPENDENT	Lympho-blast (IgM)	VDJ rearranged. Alternative splicing yields secreted μ mRNA	VJ rearranged		CD45R, MHC class II, CD19, CD20, CD21
ANTIGEN DEPENDENT	Memory B cell (IgG)	Isotype switch to Cγ, Cα, or Cε. Somatic hypermutation	VJ rearranged. Somatic hypermutation		CD45R, MHC class II, IgG/IgA, CD19, CD20, CD21
TERMINAL DIFFERENTIATION	Plasma cell (IgG)	Isotype switch and alternative splicing yields secreted γ, α, or ε mRNA	VJ rearranged		Plasma cell antigen-1, CD19, CD20, CD21, CD38

الف – فاز غیر وابسته به Ag:

مراحل اولیه تکامل لنفوسیت‌های B می‌تواند در غیاب Ag رخ دهند. این فاز در اعضا لنفوئیدی مرکزی(مثل کیسه بورسا در پرندگان و مغز استخوان درپستانداران)رخ می‌دهد و شامل مراحل زیر است:

۱. تبدیل سلول بنیادی (Stem cell) به pro-B cell

۲. تکامل pro-B cell به pre-B cell

در مراحل تکامل لنفوسیتB ، pre-B cell اولین سلولی است که قادر به تولید محصولات ژنهای Ig می‌باشد. این سلولها قادرند زنجیره سنگین IgM (زنجیره μ) را بسازند و در سیتوپلاسم وارد نمایند ولی از آنجا که این سلولها قادر به سنتز زنجیره سبک نمی‌باشند نمی‌توانند رسپتور ایمونوگلوبولینی را بر سطح غشاء خود ظاهر سازند بنابراین pre-Bcell فاقد رسپتور ایمونوگلوبولینی بر غشایش است،Ab نیز ترشح نمی‌کند و فقط در سیتوپلاسم حاوی زنجیره سنگین μ می‌باشد.

Pre-Bcell یک نوع زنجیره سبک می‌سازد به نام زنجیرهسبک موقت(surrogate light chain) که با نام λ5 معرفی می‌شود. کمپلکس μ و زنجیره سبک λ5 در مقادیرکم برسطح سلول بارز می‌شود که به آن رسپتور موقت می‌گویند.این رسپتورنقش مهمی دربلوغ B-cell و تحریک آن برای تولیدزنجیره‌های سبک κ و λ دارد و در طی تکامل جای خود را به رسپتورهای دائمی از جنس ایمونوگلوبولین می‌دهد.

۳- تکامل pre-B cell به Immature B cell

اولین سلولی که شروع به ساخت زنجیره‌های سبک κ و λ می‌کند و رسپتور ایمونوگلوبولینی (از جنس IgM منومر) را در سطح غشاء ظاهر می‌کند لنفوسیت B نابالغ (Immuature B cell) است. این سلول قادر به ساخت IgM است وآنرابه عنوان رسپتور اختصاصیAg(Bcell receptor=BCR) بر سطحش ظاهر می‌سازد. وجه تسمیه این سلول به سلول نابالغ این است که قادر به تزاید و تمایز در پاسخ به Ag نمی‌باشد و در مواجهه با Agها (ازقبیل Ag های خودی) به جای فعال شدن ، نسبت به آنها متحمل شده و به عبارت دیگر تولرانس پیدا می‌کند و یا اینکه دچار آپپتوز می‌شود.

نکته:وقتی سلول B واجد رسپتور ایمونوگلوبولینی درغشایش می‌شود، دارای ویژگی (Specificity) نیز می‌گردد.

محرک‌هایی که موجب تکامل pre-B cell به سلول B نابالغ و سپس سلول B بالغ می‌شوند به خوبی شناخته نشده‌اند ولی گمان می‌رود که سایتوکاین‌هایی مثل IL-7 که فاکتور رشدی برای سلول pre-B cell محسوب میشود، در این تکامل نقش داشته باشند.

٤- تکامل Immature B cell به mature B cell (B بالغ) :

سلول B بالغ قادر است (علاوه بر زنجیره‌های سبک) زنجیره‌های سنگین μ و δ را به طور همزمان بسازد. بنابراین سلول قادر است دو رسپتور غشایی IgM و IgD را به طور همزمان بروز دهد. این سلول برخلاف سلول B نابالغ قادر است به Ag ها پاسخ دهد

نکته : سلول B بالغ تنها سلولی است که قادر به تولید دو کلاس Ig به طور همزمان می‌باشد.هر دو رده Ig های غشایی در B بالغ (IgM و IgD) دارای نواحی V مشابهی هستند و در نتیجه نسبت به Ag واحدی پاسخ اختصاصی می‌دهند به عبارت دیگر این دو کلاس که دارای دو خاصیت ایزوتیپیک مختلف هستند چون محصول مشترک یک سلول B هستند دارای یک خاصیت ایدیوتیپی واحد برای اتصال به یک آنتی‌ژن خاص می‌باشند.

تا اینجا مراحل مختلف فاز غیروابسته به Ag را که در عضو لنفوئیدی مرکزی رخ می‌دهد بررسی نمودیم این مراحل بترتیب عبارت بودند از:

Stem cell ⟶ pro-B cell ⟶ pre-B cell ⟶ Immature B cell ⟶ mature B cell

سلول B بالغ از طریق گردش خون عضو لنفوئیدی مرکزی را ترک کرده و به اعضای لنفاوی محیطی (ثانویه) می‌رود. در مرحله بعد اگر سلول با Ag اختصاصیش برخورد کند فاز دوم تکامل لنفوسیت آغاز می‌شود که فاز وابسته به آنتی‌ژن می‌باشد.

ب) فاز وابسته به Ag :

تبدیل mature B cell به Activated B-cell (لنفوبلاست)

۵) تبدیل سلول B بالغ به سلول B فعال شده (لنفوبلاست)تنها پس از برخورد با Ag رخ می‌دهد. لنفوبلاست در اکثر مواقع قدرت ساخت IgD را از دست می‌دهدو تنها قادر است IgM را بسازد ولی درصد جزئی از لنفوبلاست‌ها قدرت ساخت IgD را حفظ می‌کنند این سلولها به پلاسماسلی متکامل می‌شوند که IgD را به عنوان Ab خواهند ساخت.

برای تبدیل سلول B بالغ به لنفوبلاست شرط حضور Ag کافی است اما اگر علاوه بر حضور Ag شرایط دیگر نظیر همکاری Tcell، تولید سایتوکاین‌ها و وجود مولکولهای چسبنده فراهم باشد، سلول B فعال شده متحمل سویچینگ (switching) می‌شود و قادر می‌گردد کلاسهای دیگری از زنجیره‌های سنگین (به غیر از μ) مثل γ ، α یا ε رابسازد. چنین سلولی در مرحله بعد به سلول پلاسمایی تبدیل می‌شودکه قادر است این کلاسهای Ig را به صورت Ab ترشح نماید.

بنابراین اگر لنفوبلاست در شرایطی متکامل شود که مثلا" همکاری T cell ها وجود نداشته باشد گیرنده سطحی آن از نوع IgM منومر خواهد بود که این سلول در نهایت به پلاسماسلی تبدیل می‌شود که تنها قادر به ساخت Ab از کلاس IgM می‌باشد ولی اگر علاوه بر حضور Ag، سایر شرایط Switching که در فوق اشاره شده فراهم گردد. عمل سویچینگ رخ می‌دهد و لنفوبلاستی متکامل می‌شودکه واجدگیرنده آنتی‌ژنیکی ازسایرکلاس‌های Ig (مثلا" IgG) است این سلول بعدا" به پلاسماسلی تکامل می‌یابدکه قادر است IgG را ترشح نماید.

نکته: لنفوبلاست یاپلاسماسل قدرت تولید فقط یک کلاس از ایمونوگلوبولینها را دارند.

۵/) تکاملB بالغ به سلول خاطره ای (Memory B cell) :

سلول B بالغ پس از برخورد با Ag ممکن است به لنفوبلاست شود و یا به سلول خاطره‌ای متکامل گردد (سلول‌های خاطره برای هفته‌ها یا ماهها بدون نیاز به تحریک مجدد Ag باقی مانده و به طور فعال بین خون و اعضای لنفاوی در گردش هستند. برای تکامل لنفوسیت B بالغ به سلول خاطره‌ای به شرایطی نیاز است که همان شرایط لازم جهت Switching می‌باشد که قبلا" اشاره شد.

بنابراین با حصول این شرایط وقایع زیر به طور همزمان رخ می‌دهد:

۱) لنفوسیت B بالغ می‌تواند تبدیل به memory cell شود.
۲) لنفوسیت B متحمل switching شده و قادر می‌شود سایر کلاسهای Ig را بسازد.
۳) افزایش میل ترکیبی و قدرت اتصال (Affinity maturation) حاصل می‌شود.
۴) جهش سوماتیک (somatic mutation) رخ می‌دهد.

نکته : سلول‌های B خاطره در مقایسه با سلول‌های پیش ساز همان کلون که تحریک نشده‌اند اغلب ایمونوگلوبولین‌های با افینیتی بالاتر (میل پیوندی بیشتر) بارز می‌نمایند.

٦) تبدیل به پلاسماسل:

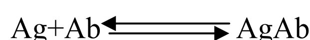
لنفوبلاست در نهایت تبدیل به سلول‌های ترشح کنندهٔ Ab می‌شوند که به آنها پلاسماسل می‌گویند. پلاسما سل تنهاسلولی است که قادر به Ab سازی می‌باشد. آنتی‌بادی که پلاسماسل آنرا ترشح می کند از همان کلاس رسپتور غشایی لنفوبلاست است.

افزایش قدرت اتصال (Affinity maturation)

هر کلون از B cell ها در طول حیات، خواص ایدیوتیپی مشخصی را بروز می‌دهند و همواره نسبت به یک Ag خاص پاسخ می‌دهند با این حال در جریان پاسخدهی به Ag، تغییرات جزئی در بخش متغیر مولکول Ab رخ می‌دهد. این تغییرات موجب می‌شوند قدرت اتصال Ab بعد از تحریک توسط Ag افزایش پیدا کرده و در نتیجه میل پیوندی پاسخ ثانویه بیش از پاسخ اولیه خواهد بود. به چنین حالتی افزایش قدرت اتصال می‌گویند که یکی از ویژگی‌های پاسخ ایمنی هومورال به Ag های پروتئینی است. چنین افزایشی در قدرت اتصال از جهش‌های کوچک در DNA که نواحی متغیر Ig ها را کد می‌کند ناشی می‌شود) .

افزایش قدرت اتصال در مورد IgM صادق نیست. IgM مولکولی است با قدرت اتصال پایین که این قدرت هیچ گاه افزایش نمی‌یابد. یعنی قدرت اتصال IgM همیشه در حد پایین پاسخ اولیه باقی می‌ماند به همین دلیل به Ab کلاس M ، low Affinity Ab نیز می‌گویند. از آنجا که قدرت اتصال IgM منومر به Ag کم است این مولکول به صورت پنتامر ترشح می‌شود تا از جمع Affinity موجود بین پاراتوپ‌های مختلف عدد بزرگتری حاصل شود (از جمع جبری Affinityها، Avidity حاصل می‌شود)

نکته: واکنش بین Ag و Ab یک واکنش دو طرفه است که جهت آن را افینیتی Ab تعیین می‌کند اگر Affinity پایین باشد واکنش به سمت تولید مولکول Ag و Ab آزاد می‌رود و اگر Affinity بالا باشد واکنش به سمت تولید کمپلکس Ag-Ab هدایت می‌شود.



Somatic mutation (جهش‌های سوماتیک):

گفته شد که جهش‌های سوماتیک که باعث افزایش قدرت اتصال می‌شوند، جهش‌هایی هستند که در ژنهای کد کنندهٔ بخش V زنجیره‌ها رخ می‌دهند و می‌دانیم که بخش متغیر زنجیره سبک محصول دو ژن V و J ناحیه متغیر زنجیره سنگین محصول سه ژن :V ، D و J است . جهش‌های سوماتیک بیشتر در ژن D و به میزان کمتری در ژنهای V و J رخ می‌دهد.

چند نکته در مورد جهش‌های سوماتیک:

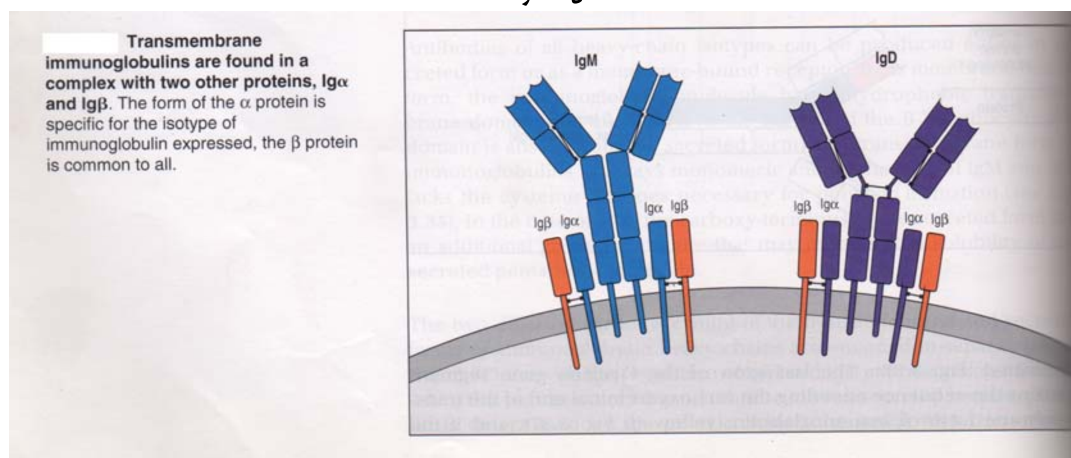
۱. تعداد جهش‌های سوماتیک با گذشت زمان افزایش می‌یابد (در ایمونیزاسیون سوم بیشتر از دوم و در دوم بیشتر از اول است .
۲. جهش‌های نقطه‌ای تمایل به تجمع در اگزون‌های V (بویژه ناحیه HV یا بسیار متغیر) دارد و در هر دو زنجیره H و L رخ می‌دهد. موضعی بودن جهش‌های سوماتیک را می‌توان به علت وجود نواحی حساس به جهش در ژن دانست. البته این جهش‌ها ممکن است به طور تصادفی در هر نقطه از ژنهای V رخ دهد ولی تنها جهش‌هایی قادرند موجب افزایش قدرت اتصال شوند که در نواحی پاراتوپ رخ داده باشد.
۳. مراکز زایگر فولیکولهای لنفاوی در نسوج لنفاوی محیطی جایگاه اصلی وقوع جهش‌های سوماتیک در ژنهای سازنده بخش متغیر ایمونوگلوبولینها هستند.
۴. از آنجایی که جهش پس از تحریک آنتی‌ژنی رخ می‌دهد می‌توان انتظار داشت که تعداد جهش‌ها در Ab های حاصل از سلولهای B خاطره بیشتر باشند بنابراین قدرت اتصال آنتی‌بادیهای حاصل از سلولهای خاطره بیش از Ab های حاصل از سلولهای B دست نخورده (naïve) است که برای بار اول با آنتی‌ژن برخورد پیدا می‌کند.
۵. گاهی با جهش های سوماتیک، Ab تولید شده ویژگی خود را برای Ag مربوط از دست می‌دهد و ویژگی جدیدی برای یک Ag دیگر کسب می‌نماید این امر یک مکانیسم بالقوه برای افزایش تنوع Ab محسوب می‌شود.
۶. گاهی جهش‌های سوماتیک باعث می‌شوند قدرت اتصال Ab حاصله کاهش یابد یا از بین برود که در این صورت سلول دچار اپوپتوز می‌شود.
۷. میزان جهش سوماتیک در B cell ها $۱۰^{۳}$ تا $۱۰^{۴}$ برابر جهش های خودبخودی در سایر ژنهای پستانداران است و بهمین دلیل جهش در این ژنها (hypermutation) نامیده می شود.

پاسخ ایمنی هومورال

گیرنده‌های سطحی سلول B:

می‌دانیم که گیرنده‌های سطحی B cell از جنس ایمونوگلوبولین هستند سلول B بالغ دارای دو نوع رسپتور ایمونوگلوبولینی از کلاس IgM و IgD است، این سلول تنها سلول در رده تکاملی لنفوست B است که قادر می‌باشد دو کلاس ایمونوگلوبولین را بطور همزمان بسازد. IgD و IgMمونومر که هر دو از رسپتورهای سطحی سلول B بالغ هستند واجد بخش Variable یکسانی هستند که باعث می‌شود این دو،خصوصیات ایدیوتیپیک واحدی را نشان دهند و آنتی‌ژن واحدی را شناسایی نمایند ولی بخش constant این دو کلاس با هم متفاوتند و این دو خصوصیات ایزوتیپیک متفاوتی را بروز می‌دهند (شکل ۱۵).

شکل شماره ۱۵



همانطور که در شکل دیده می‌شود، بخش داخلی سیتوپلاسمی این رسپتورهای غشایی بسیار کوتاه هستند و بنابراین قادر به انتقال سیگنال (ناشی از اتصال بخش V به آنتی‌ژن) به داخل سیتوپلاسم نمی‌باشند. برای انتقال این سیگنال‌ها در طرفین این رسپتورها دو زنجیره به نام‌های Igα و Igβ حضور دارند.

Igα و Igβ برای بیان رسپتورهای ایمونوگلبولینی در سطح غشاء لازم هستند و این دو مولکول به همراه ایمونوگلوبولین غشایی « کمپلکس گیرنده آنتی‌ژن در لنفوسیت B » را بوجود می‌آورند.

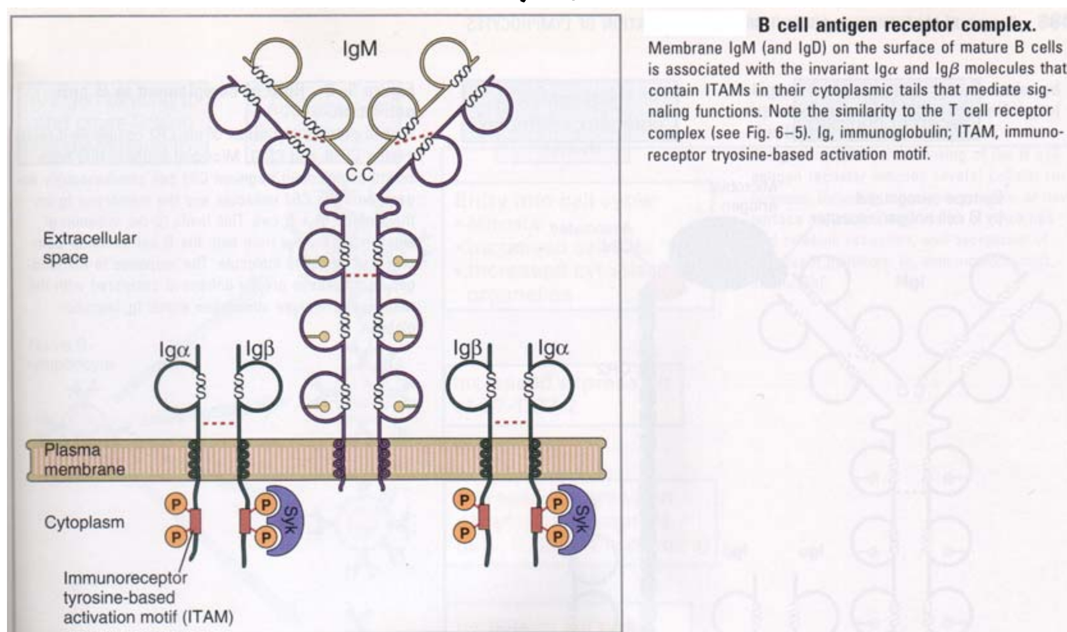
چند نکته در مورد ایمونوگلوبولینهای α و β :

۱. Igα دارای اختصاص ایزوتیپی است بدین معنا که Igα که در کنار IgM در غشاء مستقر می‌شود با Igα که در کنار IgD یافت می‌شود متفاوت است.
۲. Igβ فاقد اختصاصیت ایزوتیپی است .
۳. Igα و Igβ توسط پیوند دی‌سولفید بهم اتصال دارند
۴. بخش داخلی سیتوپلاسمی Igα و Igβ بلندتر از بخش داخلی سیتوپلاسمی IgM و IgD (گیرنده‌های آنتی ژنیک) است که این مطلب در انتقال سیگنال‌ها به داخل سیتوپلاسم اهمیت زیادی دارد.
۵. Igα و Igβ فاقد اختصاصیت ایدیوتیپی هستند (چون بخش V ندارند) بنابراین برخلاف IgM و IgD یا TCR در اتصال به آنتی‌ژن نقشی ندارند.

نقش Ig های α و β

پس از اینکه گیرنده‌های آنتی‌ژنیکی (مثل IgM یا IgD) به آنتی‌ژن اختصاصی شان متصل می‌شوند، مولکول‌های Igα و Igβ پیامی را به داخل B cell مخابره می‌کند که موجب فعال شدن سلول B و آغاز فازهای تکثیر و تمایز می‌شود. یکی از دلایلی که موجب می‌شود زنجیره های Igα و Igβ برای انتقال سیگنال به داخل سلول از رسپتورهای ایمونوگلوبولینی کارآتر باشند طویل‌تر بودن بخش داخل سیتوپلاسمی این زنجیره‌ها است. البته علل دیگری نیز وجود دارند که این زنجیره‌ها را برای عمل Signaling کارا و مؤثر می‌سازد.یکی از دلایل تائید کننده موثر واقع شدن مولکول‌های Igα و Igβ در عمل signaling وجود اسید آمینه تیروزین در بخش داخل سیتوپلاسمی آنهاست که به محض اتصال آنتی‌ژن به رسپتور ایمونوگلوبولین سبب آغاز یک پروسه بیوشیمایی با دخالت آنزیم‌های مختلف، در سیتوپلاسم سلول می‌شود. بخش داخل سیتوپلاسمی Igα و Igβ حاوی یک قسمت خاص به نام Immunoreceptor thyrosine base activation motif (ITAM) است که واجد تعداد زیادی تیروزین است . فسفریله شدن مولکول‌های تیروزین که متعاقب اتصال آنتی‌ژن به رسپتور غشایی صورت می‌گیرد در فعال شدن پروسه شیمیایی داخل سلولی دارای نقش اساسی است. شرط اول در آغاز این پروسه اتصال آنتی‌ژن به رسپتور است (شکل ۱۶).

شکل شماره ١٦



B cell antigen receptor complex. Membrane IgM (and IgD) on the surface of mature B cells is associated with the invariant Igα and Igβ molecules that contain ITAMs in their cytoplasmic tails that mediate signaling functions. Note the similarity to the T cell receptor complex (see Fig. 6–5). Ig, immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tryosine-based activation motif.

نکته بالینی : نقص ژنتیکی در بروز Igهای α و β باعث پیدایش نوعی نقص ایمنی هومورال می‌شود در این افراد تعداد لنفوسیت‌های B طبیعی است و از نظر کّمی مشکلی وجود ندارد ولی تولید آنتی بادی در این افراد در حد کافی نمی‌باشد. تکامل B cell و باز آرایی ژنی در این افراد، نرمال است.

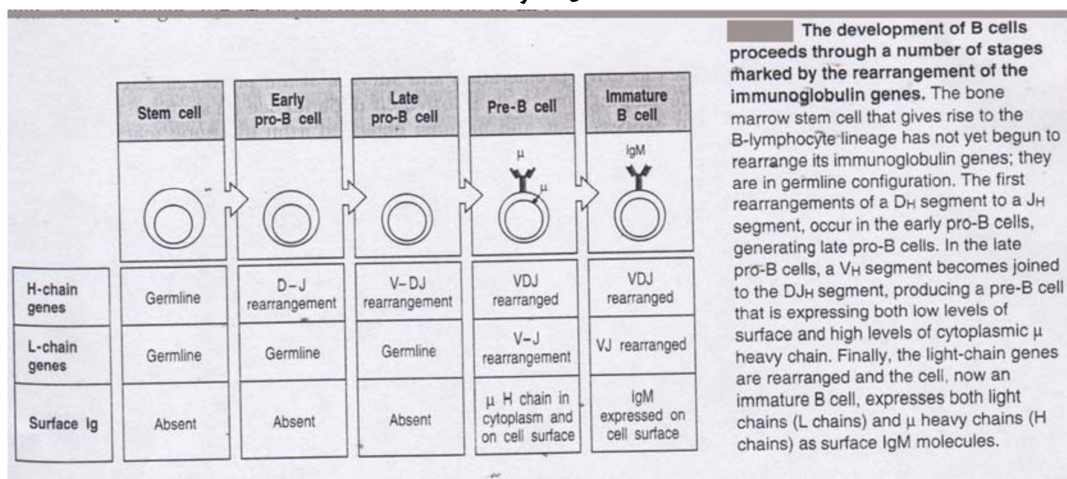
تکامل لنفوسیت‌های B

همانطور که قبلاً نیز گفته شد تکامل لنفوسیت‌های B در دو فاز رخ می‌دهد.

۱- فاز غیر وابسته به آنتی‌ژن (Antigen Independent phase)

۲- فاز وابسته به آنتی‌ژن (Antigen Dependent phase)(شکل ۱۷)

شکل شماره ۱۷



	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Pre-B cell	Immature B cell
H-chain genes	Germline	D–J rearrangement	V–DJ rearrangement	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	V–J rearrangement	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	μ H chain in cytoplasm and on cell surface	IgM expressed on cell surface

The development of B cells proceeds through a number of stages marked by the rearrangement of the immunoglobulin genes. The bone marrow stem cell that gives rise to the B-lymphocyte lineage has not yet begun to rearrange its immunoglobulin genes; they are in germline configuration. The first rearrangements of a D_H segment to a J_H segment, occur in the early pro-B cells, generating late pro-B cells. In the late pro-B cells, a V_H segment becomes joined to the DJ_H segment, producing a pre-B cell that is expressing both low levels of surface and high levels of cytoplasmic μ heavy chain. Finally, the light-chain genes are rearranged and the cell, now an immature B cell, expresses both light chains (L chains) and μ heavy chains (H chains) as surface IgM molecules.

فاز تکامل مستقل از آنتی‌ژن :

این فاز در ارگانهای لنفوئیدی مرکزی (مغز استخوان در انسان و کیسه بورسا در پرندگان) رخ می‌دهد و شامل مراحل متعددی است که در نهایت منجر به بروز رسپتور آنتی‌ژنیکی برسطح سلول می‌شود.

۱- اولین مرحله تکامل stem cell به early pro B cell (primary pro B cell) است.Stem cell سلول بنیادی است که در مغز استخوان یافت می‌شود. ژن‌های ایمونوگلوبولین ساز این سلول هنوز بازآرایی نشده‌اند بنابراین قادر به ساخت زنجیره‌های ایمونوگلوبولینی نمی‌باشد با تکامل این سلول به early pro B cell عمل بازآرایی ژنهای سازنده زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین‌ها آغاز می‌شود ولی تکمیل نمی‌گردد.در این سلول ژن‌های مربوط به زنجیره سبک دست نخورده باقی می‌ماند.

۲- دومین مرحله تکامل early pro B cell به Late pro B cell است در این مرحله بازآرایی ژن سازنده زنجیره سنگین کامل می‌شود و کمپلکس VDJ تشکیل می‌شود ولی ژن‌های زنجیره سبک در نوع اولیه‌شان باقی می‌مانند

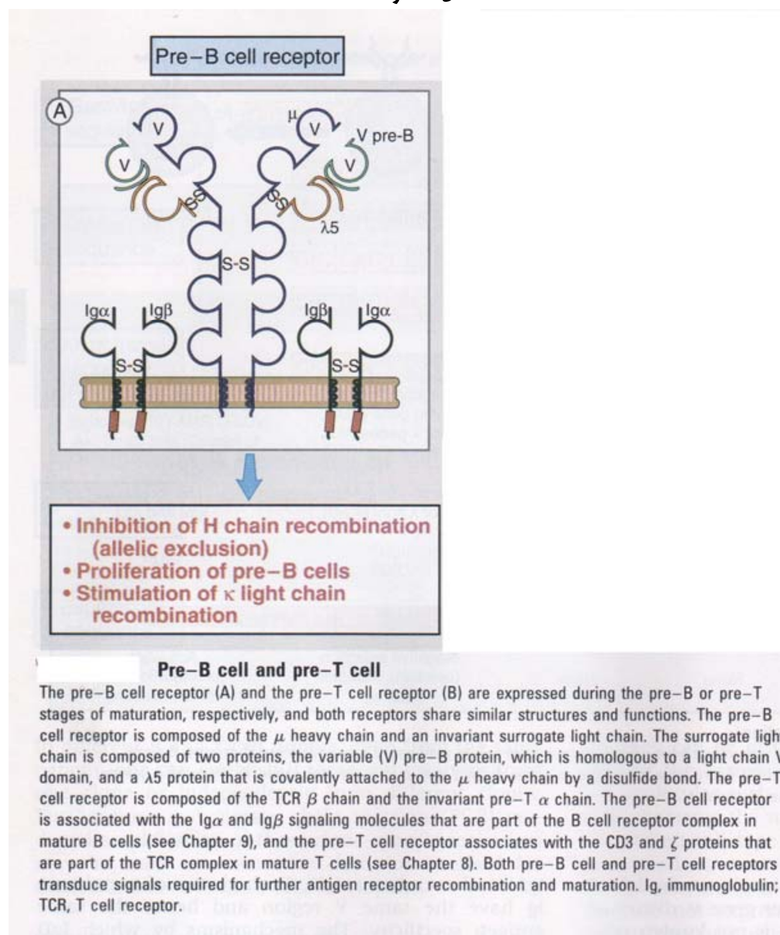
۳- تکامل late pro B cell به large pre B cell مرحله بعدی تکامل است. این سلول قادر است زنجیره سنگین μ را بسازد و در سیتوپلاسم خود دارای این زنجیره می‌باشد ولی ژن‌های زنجیره سبک هنوز در نوع ابتدایی‌شان می‌باشند. بنابراین این سلول قادر به سنتز زنجیره سبک κ یا λ نمی‌باشد و نمی‌تواند رسپتورایمونوگلوبولینی را عرضه کند ولی واجد یک رسپتور خاص بنام رسپتور موقت می‌باشد.

رسپتور موقت :

large pre B cell قادر به ساخت زنجیره سنگین μ می‌باشد (چون ژن‌های زنجیره سنگین نوآرایی شده‌اند) ولی قادر به سنتز زنجیره سبک κ یا λ نمی‌باشد ولی این سلول قادر است یک نوع زنجیره سبک خاص به نام « زنجیره سبک موقت» بسازد که به همراه زنجیره μ کمپلکسی تشکیل می‌دهد که برسطح سلول بارز می‌شود که به آن «رسپتور موقت» یا « رسپتور تعویض

شونده» (surrogate receptor) می‌گویند این رسپتور در طی تکامل جای خود را به رسپتورهای ایمونوگلوبولینی از کلاس IgM یا IgD می‌دهد و همین امر وجه تسمیه این رسپتور می‌باشد (شکل ۱۸).

شکل شماره ۱۸



Pre–B cell and pre–T cell
The pre–B cell receptor (A) and the pre–T cell receptor (B) are expressed during the pre–B or pre–T stages of maturation, respectively, and both receptors share similar structures and functions. The pre–B cell receptor is composed of the μ heavy chain and an invariant surrogate light chain. The surrogate light chain is composed of two proteins, the variable (V) pre–B protein, which is homologous to a light chain V domain, and a $\lambda 5$ protein that is covalently attached to the μ heavy chain by a disulfide bond. The pre–T cell receptor is composed of the TCR β chain and the invariant pre–T α chain. The pre–B cell receptor is associated with the Igα and Igβ signaling molecules that are part of the B cell receptor complex in mature B cells (see Chapter 9), and the pre–T cell receptor associates with the CD3 and ζ proteins that are part of the TCR complex in mature T cells (see Chapter 8). Both pre–B cell and pre–T cell receptors transduce signals required for further antigen receptor recombination and maturation. Ig, immunoglobulin; TCR, T cell receptor.

زنجیره سبک موقت از دو بخش ثابت و متغیر ساخته شده است. بخش متغیر آن مخصوص pre-B است که در اکثر pre B cell ها یکسان است بنابراین این زنجیره اختصاصیت آنتی‌ژنی مشخصی ندارد و خاصیت ایدیوتیپیک آن از تنوع زیادی برخوردار نیست. بخش ثابت این زنجیره ، اکثرا" $\lambda 5$ است . اینکه این رسپتور قادر به شناسایی چه آنتی‌ژنی می‌باشد هنوز مشخص نیست.نقش دقیق گیرنده موقت نیز بدرستی مشخص نشده است.

۴- مرحله بعدی تکامل، تبدیل large pre B cell به small pre B cell است. این سلول گیرنده موقت را از دست می‌دهد ولی قدرت ساخت زنجیره سنگین μ را همچنان حفظ می‌کند. عمل rearrangement ژنهای سازنده زنجیره سبک از این مرحله آغاز می‌شود.

معمولا" زمانی که از واژه pre B celll استفاده می‌کنیم مقصودمان small pre B cell است.

۵- مرحله بعد، تکامل small pre B cell به immature B cell (سلول B نابالغ) است. در سلول Bنابالغ ژن‌های سازنده زنجیره سبک بطور کامل بازآرایی شده‌اند و این سلول قدرت ساخت زنجیره سبک را دارد. سلول B نابالغ اولین سلولی است که یک Ig کامل را بعنوان گیرنده آنتی ژنیکی بر سطح خود بارز می‌نماید. گیرنده آنتی‌ژنیکی این سلول از کلاس IgM مونومر است.

نکته مهم: فاز تکاملی B cellها، از stem cell تا immature B cell غالبا" در غیاب آنتی‌ژن خارجی انجام می‌شود و این سلول ها قادر به پاسخگویی به آنتی‌ژنهای خارجی نمی‌باشند . سلول B نابالغ قدرت برخورد با آنتی‌ژنهای خودی را دارد. و این امر سبب ایجاد تحمل لنفوسیت‌های B نسبت به خود می‌شود. یعنی در این فاز سلول به آنتی ژن پاسخ نمی‌دهد بلکه نسبت به آن متحمل می‌شود . اگر در این مرحله B cell نابالغ با یک آنتی‌ژن غیرخودی نیز برخورد نماید به آن پاسخ نمی‌دهد بلکه متحمل شده و تبدیل به tolerated B cell می‌گردد.

۶) آخرین مرحله فاز غیر وابسته به آنتی‌ژن، تکامل B نابالغ به B بالغ است . B بالغ علاوه بر IgM مونومر قدرت ساخت IgD را هم دارد. این سلول تنها سلولی است که قادر به ساخت همزمان دو کلاس Ig است و واجد دو ایزوتیپ مختلف D و M بعنوان رسپتور است. لیکن نکتهٔ مهم در مورد حضور این دو کلاس در سطح یک سلول B بالغ اینست که این دو گیرنده علیرغم تفاوت ایزوتیپی از خواص ایدیوتیپی مشابهی برخوردار هستند (برای کسب بهتر این مطلب به مراحل نوآرائی ژنی در یک سلول B مراجعه فرمائید).

نکته :به محض کسب IgD سلول دیگر قادر نخواهد بود نسبت به آنتی‌ژن‌هایی که به آن عرضه می‌شود متحمل شود بلکه نسبت به آنها پاسخ خواهد داد.

فاز تکاملی وابسته به آنتی‌ژن

لنفوسیت B بالغ پس از خروج از مغز استخوان به جریان خون وارد شده و به این ترتیب به ارگان‌های لنفوئیدی ثانویه (محیطی) می‌رسد و در این ارگانها می‌تواند دومین فاز تکاملی خود را طی کند.

فاز دوم تکامل Bcell ها فاز وابسته به آنتی‌ژن است . اگر سلول B بالغ بعداز ورود به اعضاء لنفوئیدی ثانویه با آنتی‌ژن اختصاصی یا cross reactive برخورد نماید وارد دومین فاز تکاملی می‌شود. سلولB بالغ پس از برخورد با آنتی‌ژن می‌تواند به دو سلول زیر تکامل یابد:

۱- سلول ترشح کننده آنتی‌بادی (AFC)[1] (پلاسماسل plasma cell)
۲- سلول‌های خاطره‌ای (memory cell)

تکامل سلول B بالغ به سلولB فعال شده (لنفوبلاست): سلول B بالغ به محض برخورد با آنتی‌ژن غالبا" قدرت ساخت IgD را از دست می‌دهد ولی قدرت ساخت IgM را حفظ می‌نماید و به لنفوبلاست واجد رسپتور ایمونوگلوبولینی از کلاس IgM تبدیل می‌شود. حضور آنتی‌ژن برای تبدیل سلول B بالغ به لنفوبلاست واجد IgM کافی است ولی برای تولید سایر کلاس‌های Ig (به غیر از IgD و IgM) نیاز به وجود شرایطی دارد که عبارتند از:

۱. برخورد با آنتی‌ژن اختصاصی یا cross reactive
۲. همکاری T cell
۳. تولید سایتوکاین‌ها
۴. وجود مولکول‌های چسبنده خاص

در حضور این شرایط سلول B بالغ می‌تواند به لنفوبلاستی متکامل شود که واجد رسپتور ایمونوگلوبلینی از کلاس‌های دیگر (بغیر از IgM و IgD) است که بعدها به پلاسماسلی تبدیل می‌شود که آن کلاس Ig را به فرم آنتی‌بادی سنتز و ترشح می‌نماید.

درصد جزئی از لنفوبلاست‌ها قدرت ساخت IgD را حفظ می‌کنند. این سلول‌ها واجد IgD به عنوان رسپتور می‌باشند و به پلاسماسلی تکامل می‌یابند که IgD را به فرم آنتی‌بادی ترشح می‌کنند.

1. Antibody forming cell

تکامل لنفوبلاست به پلاسماسل: پلاسماسل تنها سلول در رده تکامل B cell ها است که قادر به ترشح آنتی‌بادی است. این سلول‌ها شکل تخم‌مرغی دارند و دارای هسته‌ای کوچک و غیرمرکزی و سیتوپلاسمی پراز پلی‌زوم هستند.آنتی‌بادیی که هر پلاسماسل ترشح می‌کند از همان کلاس رسپتور غشایی لنفوبلاست است.

پلاسماسل‌ها عمر کوتاهی دارند (۷ تا ۱۰ روز) و در غشایشان گیرنده یافت نمی‌شود به همین دلیل به این سلول‌ها Bare lympocyte (لنفوسیت برهنه) هم می‌گویند. پلاسماسل‌هاتنها سلول‌های ترشح کننده آنتی‌بادی (Antibody Forming cell=AFC) هستند.

تکامل سلول خاطره‌ای:

اگر عـلاوه بـر حضور آنتی‌ژن شرایط دیگر لازم برای ساخـت memory cell فراهـم باشد. سلول B بالغ می‌تواند تبدیل به سلولB خاطره‌ای شود.

زمان مورد نیاز برای پاسخدهی سلول‌های خاطره‌ای در مواجهه بعدی بسیار کوتاهتر از زمان پاسخدهی لنفوسیت B بالغ است.

با توجه به اینکه شرایط لازم برای ساخت memory B cell همان شرایط لازم برای switching است،B بالغ ضمن تبدیل به B خاطره‌ای متحمل switching نیز می‌شود. بنابراین منجر به تولید سلول‌های خاطره‌ای می‌گردد که رسپتور غشایی‌شان از کلاس‌های ایمونوگلوبولینی غیر IgM و IgD است (مثلا" IgG، IgA یا IgE)

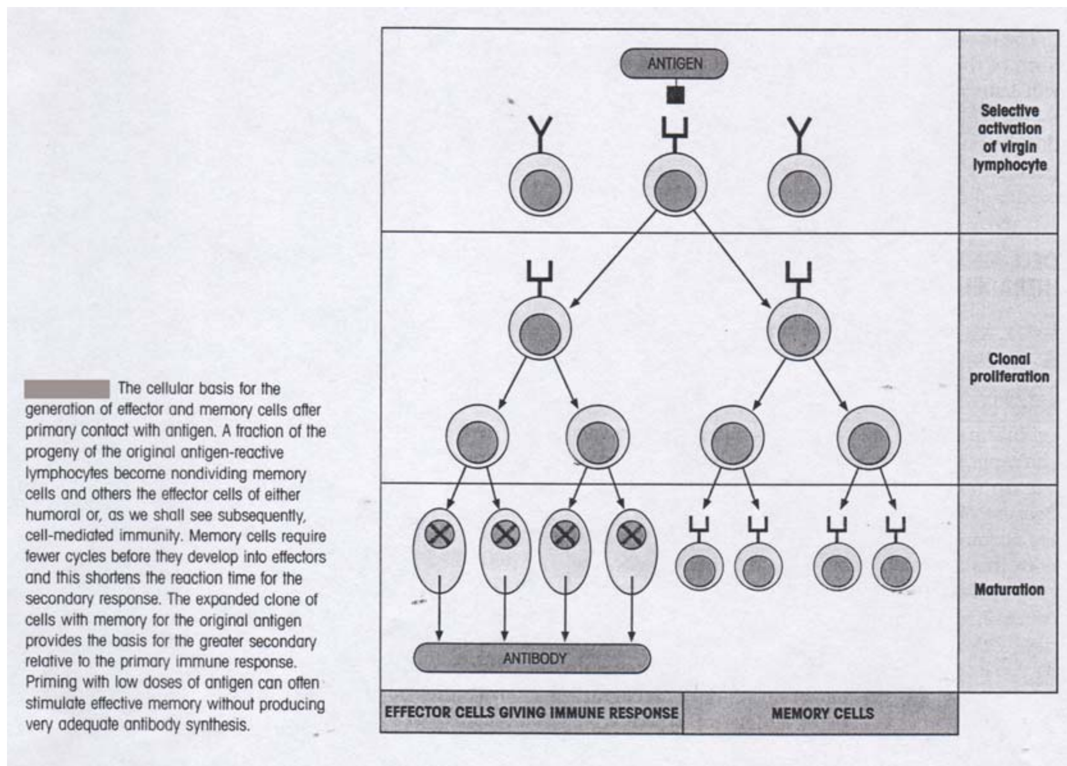
بعد از گذشت مثلا" حدود ۶ ماه از برخورد با آنتی‌ژن غالباً اثری از آنتی‌ژن، آنتی‌بادیها و پلاسماسل‌ها باقی نمی‌ماند.چون در طول این مدت تمام انواع آنتی‌بادیها (حتی IgG که طولانی‌ترین نیمه عمر را دارد) از بین می‌روند. پلاسماسل هم که عمر بسیار کوتاهی دارد و آنتی‌ژن نیز طی فرآیندهای مختلف حذف می‌گردد و تنها چیزی که از برخورد با آنتی‌ژن به یادگار می‌ماند سلول‌های B خاطره هستند. (البته اگرساخته شده باشند) که معمولا" دربرخوردبا آنتی‌ژن‌های وابسته به T (T dependent=TD) (مثل آنتی‌ژن‌های پروتئینی) ساخته می‌شوند. اگرآنتی‌ژن ازنوع غیروابسته بهT(T independent=TI) باشد (مثل آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی)memory سازی انجام نمی‌گیرد.

فاز تکثیر و تمایز

هنگامی که یک آنتی‌ژن به سیستم ایمنی بدن وارد می‌شود. از بین لنفوسیت‌های B موجود، لنفوسیت اختصاصی‌اش را شناسایی می‌کند. به این عمل «انتخاب کلون» colonal selection می‌گویند. زمانی که naïve mature B cell (لنفوسیت B بالغ که تا بحال با آنتی‌ژن اختصاصی اش‌برخورد نداشته است) با آنتی ژن اختصاصی برخورد کند دو فاز مختلف تکثیر و تمایز را طی می‌کند (شکل ۱۹).

در نتیجهٔ فاز تکثیر از mature B cell انتخاب شده توسط آنتی‌ژن یک کلون از سلول‌های پاسخگوی اختصاصی پدید می‌آید. بنابراین آنتی‌ژن قادر است تکثیر را در B cell اختصاصی‌اش القا کند.

شکل شماره ۱۹



The cellular basis for the generation of effector and memory cells after primary contact with antigen. A fraction of the progeny of the original antigen-reactive lymphocytes become nondividing memory cells and others the effector cells of either humoral or, as we shall see subsequently, cell-mediated immunity. Memory cells require fewer cycles before they develop into effectors and this shortens the reaction time for the secondary response. The expanded clone of cells with memory for the original antigen provides the basis for the greater secondary relative to the primary immune response. Priming with low doses of antigen can often stimulate effective memory without producing very adequate antibody synthesis.

لذا هرآنتی‌ژنی می‌تواند میتوژن هم باشد. فاز بعدی فاز تمایز است. درطی این فاز mature B cell که درفاز قبل تکثیریافته‌اند تمایز یافته و در مسیری به لنفوبلاست و سپس به پلاسماسل تمایز یافته و یا اینکه تبدیل به سلول B خاطره‌ای می‌شود.

نکته : تولید سلول‌های B خاطره کیفیت وکمیت پاسخ ایمنی را در مواجهه بعدی باآنتی‌ژن افزایش می‌دهد.

زیرگروه‌های سلول B:

در افرادنرمال ٪۹۵ کل B cell ها از نوع conventional (کلاسیک) هستندکه به آنهاگروه B_2 می‌گویند (شکل ۲۰).

شکل شماره ۲۰

A comparison of the properties of CD5 B cells and conventional B cells.

Property	$CD5^+$ B cells	Conventional B cells
Ontogeny	Early	Late
Renewal	Self renewal	Replaced from bone marrow
Production of immunoglobulin	High	Low
Specificity	Degenerate	Precise
Isotypes secreted	IgM >> IgG	IgG > IgM
Somatic hypermutation	Low–none	High
Response to carbohydrate antigen	Yes	Maybe
Response to protein antigen	Maybe	Yes

و مابقی مربوط به زیرگروه B_1 هستند. این گروه از B cellها واجد مارکر CD5 بر غشایشان هستند این مارکر بر سطح زیرگروه B_2 وجود ندارد ولی در سطح تمام T cell ها ظاهر می‌شود. ویژگی این دسته از لنفوسیت‌های B عبارتند از:

۱) دارای مارکر CD5هستند

۲) تکامل زیرگروه B_1 غالبا" در دوران جنینی و مقدم بر تکامل گروه B_2 است. تکامل گروه B_2 عمدتا" بعد از بلوغ انجام می‌شود. تکامل سیستم ایمنی هومورال تا ۲ سالگی طول می‌کشد که این امر ناشی از بطول انجامیدن تکامل لنفوسیت‌های B_2 تا این زمان است.

۳) قبل از تکامل سلول‌های B_2 (قبل از ۲ سالگی و بخصوص در دوران جنینی) ایمنی هومورال عمدتا" بر عهده سلول‌های B_1 است.

۴) B_1 قدرت ساخت مقادیر بالایی از Ig ها را دارد در حالیکه در گروه B_2 قدرت ساخت Ig محدود می‌باشد.

۵) اختصاصیت در گروه B_1 محدود است و آنتی‌بادی‌های تولید شده توسط آنان Cross reaction بالایی دارند.یعنی اختصاصیت آنهاپایین است درحالیکه گروهB_2 عملکرد بسیار اختصاصی دارند.

۶) گروه B_1 آنتی‌بادی کلاس IgM را بیشتر از کلاس IgG می‌سازد در حالیکه گروه B_2 آنتی‌بادیهای کلاس‌های دیگر (مثل IgG و IgA) را بیشتر از IgMتولید می‌کنند.

۷) در گروه B_1، somatic hyper mutation یا اصلا" رخ نمی‌دهد یا بسیار کم اتفاق می‌افتد در حالیکه جهش‌های سوماتیک در گروه B_2 اتفاق می‌افتد.

۸) در مقابل آنتی‌ژن‌های پلی ساکاریدی اکثراً گروه B_1 پاسخ می‌دهند.

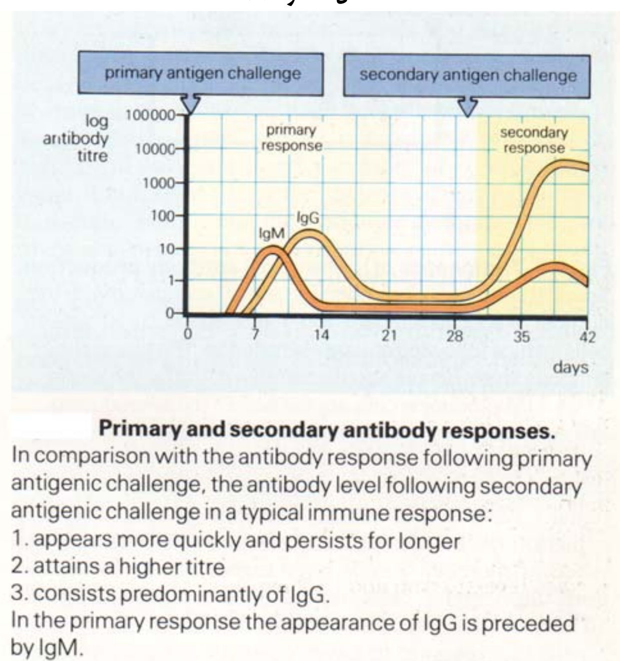
۹) در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی عمدتاً گروه B_2 پاسخگو هستند.

نکته بالینی: دربیماران مبتلا به بیماریهای اتوایمیون تعداد لنفوسیت‌های گروه B_1 بالاست و گاهی به ده برابر حد نرمال می‌رسد (یعنی ۵۰٪ کلB cell ها را تشکیل می‌دهند) . آنتی‌بادیهای تولید شده توسط این دسته از B cell ها چون اختصاصی عمل نمی‌کنند و بسیار cross reactive هستند. بنابراین امکان تداخل آنها با آنتی‌ژن‌های خودی وجود دارد و با افزایش تعداد این سلول‌ها احتمال ابتلای شخص به بیماری‌های‌خودایمنی افزایش می‌یابد. البته هنوز علت افزایش تعداد سلول‌های B_1 در این افراد مشخص نیست .

مقایسه پاسخ‌های ایمنی هومورال در برخورد اولیه و مجدد با آنتی‌ژن T dependent

وقتی پاسخ‌های هومورال را در برخوردهای اولیه و مجدد با آنتی‌ژن‌های TD با هم مقایسه کنیم اختلافات متعددی به چشم می‌خورند، به نکات زیر توجه کنید(شکل ۲۱).

شکل شماره ۲۱



Primary and secondary antibody responses.
In comparison with the antibody response following primary antigenic challenge, the antibody level following secondary antigenic challenge in a typical immune response:
1. appears more quickly and persists for longer
2. attains a higher titre
3. consists predominantly of IgG.
In the primary response the appearance of IgG is preceded by IgM.

۱- دوره کمون (lag phase) به زمان قبل از شروع پاسخ ایمنی می‌گویند. البته دوره کمون برحسب متد بکار رفته در سنجش پاسخ ایمنی می‌تواند تغییرکند، هرچه روش به کار گرفته شده حساس‌تر باشد دوره کمون اندازه‌گیری شده کوتاهتر است. اما به طور کلی دوره کمون پاسخ اولیه طولانی‌تر از پاسخ‌های بعدی است و ممکن است از چند روز تا دو هفته به طول انجامد.

۲- دوام پاسخ ایمنی . دوام پاسخ در پاسخ‌های بعدی بیش از پاسخ اولیه است.

۳- اولین آنتی‌بادیی که در پاسخ اولیه سنتز می‌شود از کلاس IgM است که نیمه عمر آن ۵-۴ روز است و بعد از آن تیترش در سرم کاهش می‌یابد. بعد از تولید IgM اگر آنتی‌ژن از نوع TD باشد سنتز آنتی‌بادی‌های دیگر آغاز می‌شود.لازمه این امر وقوع switching است. بنابراین لازم است که آنتی‌ژن TDباشد تا عمل switching انجام شده و سنتز کلاسهای دیگر Ig (بغیر از IgMو IgD)صورت پذیرد علت اینکه نسبت به IgM ، تولید سایر کلاس‌های Ig نیاز به زمان طولانی‌تری دارد این است که همکاریT cell،تولید سایتوکاین‌ها و Switching وقایعی هستند که به زمان نیاز دارند.

بطور کلی در پاسخ اولیه غالبا" IgM ساخته می‌شود [ممکن است در آخر پاسخ اولیه سنتز سایر کلاسها هم آغاز شود. ولی گاهی زمان برای switching و سنتز کلاس‌های مختلف در پاسخ اولیه کافی نیست در این شرایط فقط IgM تولید می‌شود] ولیکن در پاسخ‌های بعدی نسبت به آنتی‌ژن TDسایر کلاس‌های آنتی‌بادی نیز ساخته خواهد شد.

نکته : برخورد مجدد با آنتی‌ژن باید زمانی انجام شود که پاسخ اولیه به صفر رسیده باشد و آنتی‌بادیی علیه آن آنتی‌ژن خاص در سرم وجود نداشته باشد. اگر این نکته در واکسیناسیون رعایت نشود و تزریق یادآور زودتر از وقت انجام شود آنتی‌ژن‌هایی که وارد

بدن می‌شوند با آنتی‌بادیهایی که قبلا” تولید شده‌اند ایجاد کمپلکس می‌کنند که با فعال شدن سیستم کمپلمان برای فرد واکسینه شده ایجاد مشکل می‌نماید. و ضمنا” آنتی ژن تزریقی بسرعت حذف می‌شود و واکسیناسیون موفقیتی نخواهدداشت.

در برخورد مجدد با آنتی‌ژن TD آنتی‌بادیی که تولید می‌شود عمدتا” حاصل برخورد آنتی‌ژن با memory B cell است. نتیجه این برخورد اغلب تولیدو ترشح IgG است. با توجه به اینکه IgG نسبت به IgM نیمه عمر طولانی‌تری دارد دوام پاسخ ثانویه طولانی‌تر از پاسخ اولیه است. در پاسخ‌های ثانویه مقدار کمی IgM هم تولید می‌شود که نتیجه برخورد آنتی‌ژن با mature naïve B cell یعنی سلول‌های B بالغی که در برخورد قبلی با آنتی‌ژن برخورد نداشته‌اند.

۴- مقدار آنتی‌بادی تولید شده : میزان آنتی‌بادی تولید شده در برخورد ثانویه چند برابر آنتی‌بادی تولید شده در برخورد اول است .

بنابراین :

درپاسخ ثانویه دوره کمون کوتاهتر است (سرعت پاسخگویی) و مقدار آنتی‌بادی تولیدشده (شدت پاسخگویی) و دوام پاسخ بیشتر از پاسخ اولیه است. آنتی‌بادی تولید شده در پاسخ ثانویه عمدتاً ازکلاس IgG است ولی در پاسخ اولیه غالباً IgM است. پاسخ ثانویه حاصل برخورد آنتی‌ژنبا memory cell است و پاسخ اولیه ناشی از برخورد آنتی‌ژن با naïve mature B cell است.

شکل شماره ۲۲: مقایسه بین پلاسماسل و memory B cell (Resting B cell)

B-lineage cell	Property: Surface Ig	Surface MHC class II	Growth	Somatic hyper-mutation	Isotype switch	High-rate Ig secretion
Resting B cell	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Plasma cell	No	No	No	No	No	Yes

Plasma cells secrete antibody at a high rate but can no longer respond to antigen or helper T cells. B cells can take up antigen and present it to helper T cells, which induce them to grow, switch isotype or undergo somatic hypermutation; however, they do not secrete significant amounts of antibody. Plasma cells are terminally differentiated antibody secreting cells with a finite life span. They can no longer interact with helper T cells because they lack surface Ig receptors and MHC class II molecules. They have also lost the ability to change isotype or undergo somatic hypermutation.

۱- Ig غشایی در سطحB بالغ دیده می‌شود ولی در سطح plasma cell دیده نمی‌شود . زیرا سلول پلاسمایی قدرت برخورد مجدد با Ag و ساخت گیرنده را ندارد و به طور کلی نیازی به ساخت گیرنده ندارد فقط قدرت ترشح Ab دارد.

۲- MHC-II در B بالغ وجود دارد و بیشترین میزان MHC-II در لنفوسیتهای B دیده شده است البته MHC-II در Activated B cell نیز موجود است ولی پلاسماسل فاقد این مارکر است.

۳- میزان ترشح Igبه فرم Ab در Bبالغوجود ندارد و در حد صفر است ولی میزان ترشحIg به فرم Abدر پلاسما سل در حد بسیار بالااست و تنها سلول ترشح کننده Ab است.

۴- B بالغ قادر به رشد و تکثیر است ولی پلاسماسل فاقد این قدرت می‌باشد.

۵- تغییرات ژنی هدف دار (somatic hyper mutation) که درB بالغ رخ می‌دهد در پلاسماسل اتفاق نمی‌افتد.

جدول شماره ۵: مقایسه پاسخ ایمنی اولیه و ثانویه

	Unimmunized Donor primary response	Immunized donor secondary response
Frequency of specific B cell	$1:10^4$-$1:10^5$	$1:10^3$
Isotype of antibody producet	IgM>IgG	IgG, IgA
Affinity of Ab	low	high
Somatic hyper mulation	low	high

تعداد سلول‌های پاسخگو و مقدار Ab تولید شده در پاسخ ثانویه از پاسخ اولیه بیشتر است یعنی در پاسخ اول به ازای هر $۱۰^{۴}$–$۱۰^{۵}$ لنفوسیت یکی به صورت اختصاصی به Ag پاسخ می‌دهد ولی در پاسخ دوم از هر $۱۰^{۳}$ لنفوسیت یکی به صورت اختصاصی پاسخ می‌دهد و این به دلیل قرار گرفتن Mature B cell در فاز تکثیر وتمایز است که از یک سلول mature B cell تعداد زیادی memory cell بدست می‌آید.

سلولهای B در پاسخ اولیه IgM ترشح می‌کنند در حالی که در پاسخهای ثانویه ایزوتیپ‌های مختلف مانند IgG و IgA و IgE نسبتا" افزایش می‌یابد که در اثر رخداد ایزوتیپ سوئیچینگ می‌باشد. قدرت اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی درپاسخ ثانویه ازپاسخ اولیه بیشتراست.که به‌آن(Affinity Maturation) می‌گویند و در اثر موتاسیونهای سوماتیک در ژنهای سازنده خواص ایدیوتیپی رخ می‌دهد. افزایش قدرت اتصال هم در Ig های غشایی سلول‌های memory B و هم در آنتی‌بادی‌های ترشحی دیده می‌شود. با توجه به بلوغ میل پیوندی Ig های غشایی در می‌یابیم که چرا دوز و مقدار مناسب Ag برای تحریک پاسخ ثانویه کمتر از پاسخ اولیه است.

اگر آنتی‌ژن وارد شده به بدن از نوع T-independent باشد منحنی‌هایی که بعد از برخورد اول با این Ag می‌گیریم عینا" مثل منحنی برخورد اول است بنابراین اگر دهها بار با این Ag برخورد شود همان پاسخی ایجاد خواهد شد که در برخورد اول ایجاد شده بود.

هنگامی یک mature B cell می‌تواند فعال شود که حداقل دو گیرنده آنتی‌ژنیک سطحش با مولکول Ag اشغال شده باشد. در واقع مولکولAg باید بین دو گیرنده در سطح سلول یک پل ارتباطی برقرار کند. به این ارتباط cross linking یا cross binding یا اتصال تقاطعی گفته می‌شود. البته این دو گیرنده ممکن است مجاور هم باشند یا با فاصله در سطح سلول قرار گرفته باشند.

اگر آنتی‌ژن تک شاخصی یا «هاپتن» باشد یا اینکه واحد تکرار شونده نداشته باشد (هتروپلیمر باشد) به لنفوسیت وصل می‌شود و عمل binding نیز انجام می‌شود ولی این نوع اتصال منجر به فعال شدنB cell نمی‌گردد. به این نوع اتصال، اتصال منفردیا single binding گویند. بهمین دلیل هاپتن‌ها ایمونوژن نیستند و برای ایمونوژن نمودن آن نیاز به (carrier) ،یا مولکول حامل داریم .

اثرات آنتی‌ژنها بر لنفوسیتهای B

اتصال یک آنتی‌ژن به Ig غشایی سطح سلولهای B ، آغاز کننده واقعه فعال شدن لنفوسیت Bو در نتیجه فعال شدن پاسخهای ایمنی هومورال می‌باشد به نظر می‌رسد Ag های پروتئینی وابسته به تیموس دو نوع پاسخ مجزا را در سلولهای B ایجاد می‌کنند. اول این Ag ها پیامبرهای ثانویه داخل سلولی را تحریک می‌کنند که خودموجب می‌شود سلول‌های Bاز حالت استراحت وارد چرخه سلولی شوند. واکنش سلولهای B با آنتی‌ژن همچنین ممکن است این سلولها را برای پاسخ بعدی به

لنفوسیت‌های T کمکی ، آماده کند. دوم، آنتی‌ژنهای پروتئینی به درون سلول‌های Bبرده شده بوسیلهٔ آنها پردازش شده و سپس به سلولهای T کمکی اختصاصی عرضه می‌گردند که این امر منجر به فعال شدن سلولهای T در محل واکنش آنتی‌ژن اختصاصی و سلول B می‌شود.

عمل به داخل سلول رفتن Agهای پروتئینی را Internalization گویند. این فرآیند به تولید قطعات پپتیدی از آنتی‌ژن منجر می‌شود که به شکل غیر کووالان به مولکولهای MHC کلاس II متصل شده و دوباره برسطح سلول ظاهر می‌گرد کمپلکس های پپتید- MHC می‌تواند بوسیله لنفوسیتهای T کمکی اختصاصی MHC شناسایی شوند آنتی‌ژنهای غیروابسته به T مثل پلی ساکاریدها و گلیکولیپیدها نیز ممکن است پس از اتصال به Ig سلول‌های B اختصاصی ،به درون سلول برده شوند ولی این Ag ها پردازش نشده و با مولکولهای MHC همراه نمی‌شوند. و لذا بوسیله سلولهای T کمکی شناسایی نمی‌شوند.

سیگنالهای ثانویه جهت فعال شدن سلولB، که کاملا" شناخته شده‌اند، در اثر تماس با سلولهای Tکمکی بوسیله سایتوکاین‌های ترشح شده از این سلولها ایجاد می‌شوند.

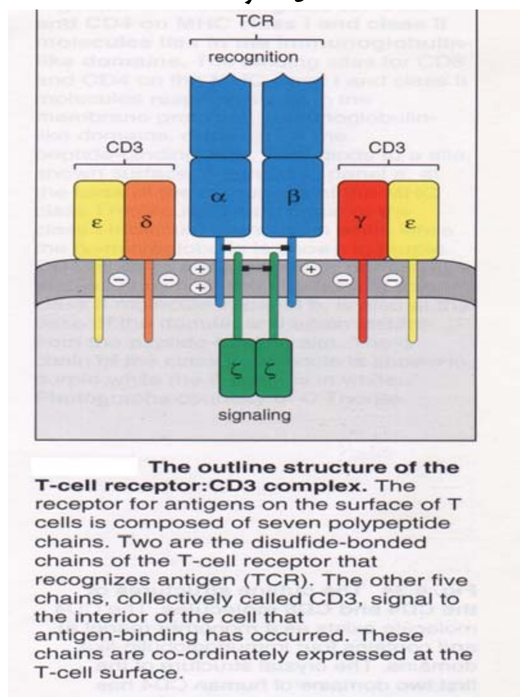
پاسخ ایمنی سلولی(Cell Mediated Immunity)

لنفوسیت‌های T عمده سلول‌های دخیل در پاسخهای ایمنی سلولی هستند. تکامل لنفوسیتهای T نیز همانند لنفوسیت‌های B دارای دو فاز وابسته و غیر وابسته به Ag است. فاز تکاملی بدون حضور Ag در عضو لنفوئیدی مرکزی به نام غده تیموس رخ می‌دهد و نهایتاً Mature T cell ، وارد خون شده و از طریق آن به اعضاء لنفوئیدی ثانویه می‌رود. در آنجا با Ag برخورد کرده و فاز تکاملی وابسته به آنتی‌ژن را طی می‌کند که به Active T cell و نهایتاً به Effector Tcell که معادل پلاسماسل است تبدیل شده و سایتوکاین تولید می‌کند. در جریان به تکامل رسیدن Stem cell به سلول T بالغ درون غدهٔ تیموس چندین مارکر و شاخص آنتی‌ژنیک در سطح این سلول‌ها بارز می‌گردند به این شاخصها مارکرهای تمایزی یا Cluster of = CD differentiation می‌گویند.

این مارکرها عبارتند از : CD_2، CD_8، CD_4، CD_3 ، TCR

TCR: (T cell receptor) مشابه ایمونوگلوبولین غشایی در سطح B cell است. سایت فعال TCR در یک سلول T با سایت فعال TCRدر سلول دیگر متفاوت است. TCR از جنس ایمونوگلوبولین نیست اما ساختمانی شبیه Ig ها دارد. در ۹۵٪ لنفوسیتهای T، TCR دارای دو زنجیره α و β است که به آن TCR_2 و به سلول‌های دارای TCR_2 ، TCR_2^+ می‌گویند ۵٪ دیگر لنفوسیتهای Tبه جای α و β ،دو زنجیره γ و δ دارند. که به آن TCR_1 گویند و به چنین سلولهایی TCR_1^+ گفته می‌شود. زنجیره‌های سازنده TCR_1 و TCR_2 از قسمت متغیر و ثابت تشکیل شده‌اند بخش متغیر، بخش ایدیوتیپی بوده که عمل شناسایی آنتی‌ژن را انجام می‌دهد(شکل ۲۳).

شکل شماره ۲۳

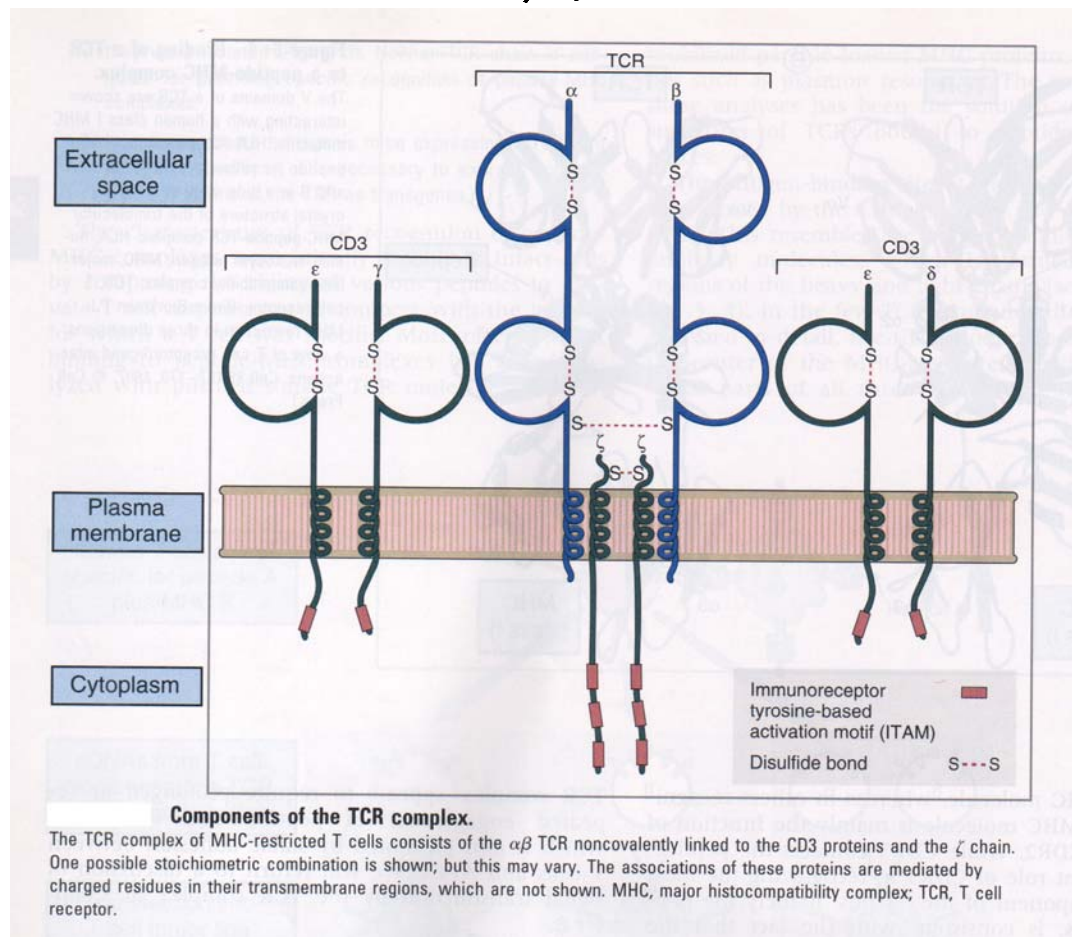


The outline structure of the T-cell receptor:CD3 complex. The receptor for antigens on the surface of T cells is composed of seven polypeptide chains. Two are the disulfide-bonded chains of the T-cell receptor that recognizes antigen (TCR). The other five chains, collectively called CD3, signal to the interior of the cell that antigen-binding has occurred. These chains are co-ordinately expressed at the T-cell surface.

معرفی برخی از مارکرهای مهم در سطح سلول T :

CD_3 : در گذشته تصور می‌شد که این مارکر سطح Tcellاز سه زنجیره تشکیل شده است بهمین علت به آن CD_3 می‌گفتند ولی امروزه ثابت شده که CD_3 از پنج نوع زنجیره مختلف تشکیل شده است که عبارتند از: ε، γ ، δ، ξ (زتا) و η (نونا) . CD_3 در سطح T cell از نظر عملکرد، مشابه با زنجیره‌های $Ig\alpha$ و$Ig\beta$ است و عملش انتقال سیگنال می‌باشد. ثابت شده است که زنجیره‌هایی که گسترش بیشتری به درون سیتوپلاسم دارند و دارای بخش داخل سیتوپلاسمی طویلتری هستند، عمل انتقال سیگنال را بهتر انجام می‌دهند. براین اساس زنجیره ξ نسبت به زنجیره‌های دیگرنقش بیشتری در عمل انتقال سیگنال دارد. مارکر CD_3 سایت فعال برای اتصال Ag ندارد بنابراین بین CD_3 یک T cell با T cell دیگر هیچ تفاوتی وجود ندارد وکاملا" مشابه هم هستند. CD_3 فاقد خاصیت ایدیوتیپی است و در CD_3 هیچ وقت دو زنجیره ξ یا γ و یا δ در کنار هم قرار نمی‌گیرند ولی دو زنجیره ξ یا دو زنجیره η و یا یک ξو یک η می‌توانند در کنار هم قرارگیرند. مانند β و $Ig\alpha$ در B cell ،در زنجیره‌های CD_3 نیز بخشهایی به نام ITAM[1] وجود دارد. فسفریله شدن مولکول تیروزین متعاقب اتصال آنتی‌ژن به TCR سبب آغاز پروسهٔ آنزیمی و بیوشیمیایی درون سلولی می‌گردد که سبب انتقال پیام (Signaling) به درون سلول T می‌شود (شکل ۲۴).

شکل شماره ۲۴

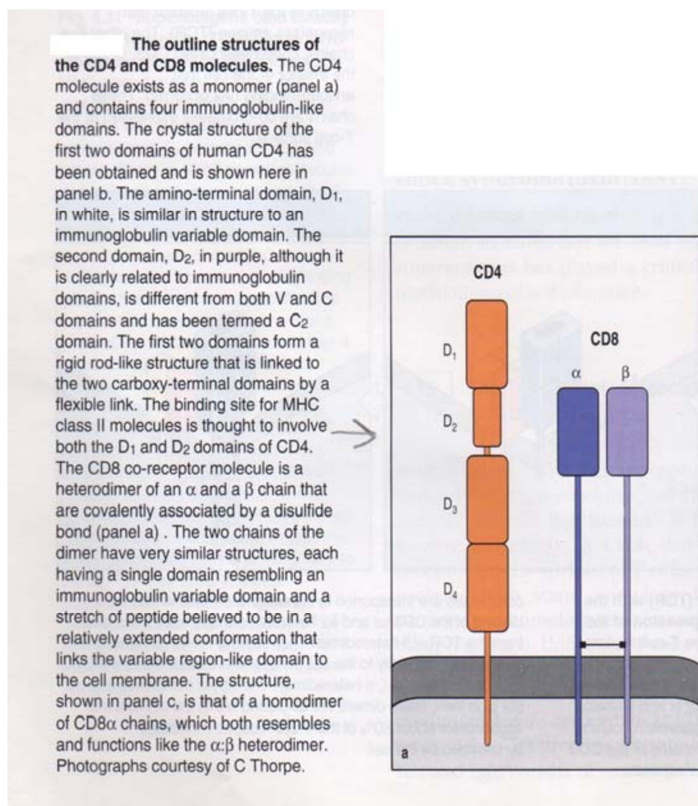


Components of the TCR complex.
The TCR complex of MHC-restricted T cells consists of the αβ TCR noncovalently linked to the CD3 proteins and the ζ chain. One possible stoichiometric combination is shown; but this may vary. The associations of these proteins are mediated by charged residues in their transmembrane regions, which are not shown. MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor.

CD_4 و CD_8 : این دو مارکر در سطح زیرگروههای T گیرنده ای هستند ، برای اتصال به MHC خودی (شکل ۲۵) .

1.ITAM: Immunoreceptor Thyrosine base Activation Motif

شکل شماره ۲۵



CD_4 مارکری تک زنجیره‌ی است که از چهار Domain (D_1-D_4) خارج سیتوپلاسمی تشکیل شده و دارای یک بخش داخل سیتو پلاسمی است. این گیرنده به بخش ثابت MHC-II خودی متصل می‌شود و در سطح سلولهای T helper و مونوسیتها موجود است سلول دارای مارکر CD_4 را CD_4^+ می‌نامند.این مارکر همان گیرنده ویروس ایدز نیز می باشد.

CD_8 مارکری است دو زنجیره‌ای که از زنجیره‌های α و β ساخته شده و این زنجیره‌ها خارج سیتوپلاسمی بوده به بخش ثابت MHC-I خودی متصل می‌شود و درسطح سلول‌هایT suppressor و T cytotoxic وجود دارد. سلول دارای مارکرCD_8 را CD_8^+ نامند.

MHC (Major Histo-Compatibility Complex) یا کمپلکس اصلی سازگاری بافتی:

اکثر سلولهای بدن دارای آنتی‌ژن MHC هستند وعمل رد پیوند بین موجودات مختلف به دلیل عدم تشابه آنتی‌ژنهای MHC است. آنتی‌ژن MHC دارای سه کلاس مختلف I ، II و III است.

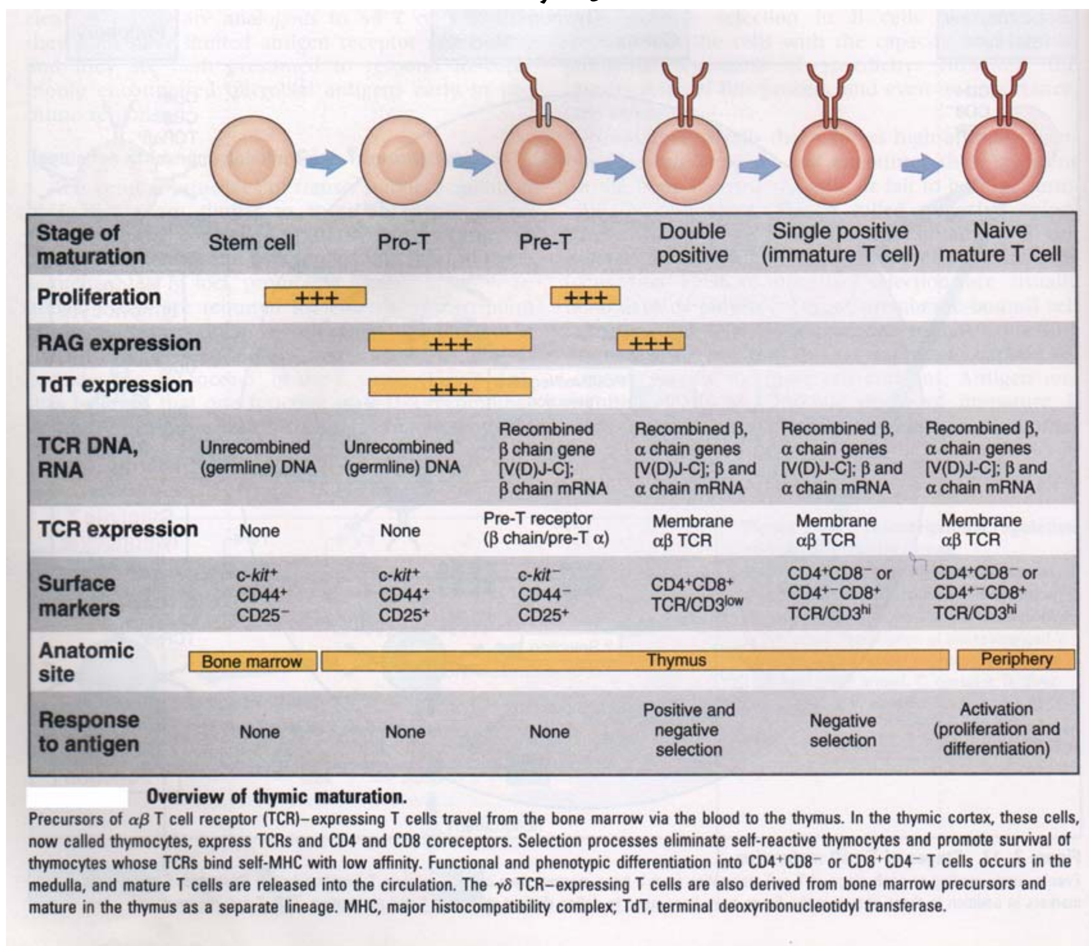
MHC-I :تمام سلولهای هسته دار بدن این نوع آنتی‌ژن را دارند و گسترش این آنتی‌ژن در کل سلولهای هسته‌دار بدن است.

MHC-II :عمدتا" در سلولهای سیستم ایمنی وجود دارد. سلولهای سیستم ایمنی را به ترتیب دارا بودن مقادیر زیاد این Ag به اینگونه می‌توان نام برد: لنفوسیت‌های B ، ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک، مونوسیتها، برخی سلولهای اپی‌تلیال، برخی از سلولهای بدن تحت شرایط خاص، و بالاخره لنفوسیتهای T فعال شده.

CD_2 : مارکری است در سطح T cell ها که به عنوان یک مولکول چسبنده برای ارتباط T cell با سلولهای مختلف بدن عمل می‌کند البته مولکولی که به CD_2 متصل می‌شود خود یک مولکول چسبنده است.

مراحل تکامل سلول T (شکل ۲۶).

شکل شماره ۲۶



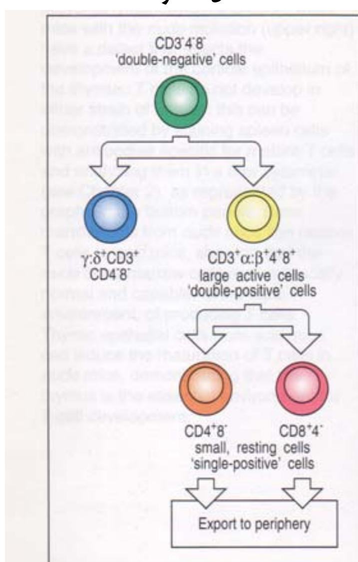
Stage of maturation	Stem cell	Pro-T	Pre-T	Double positive	Single positive (immature T cell)	Naive mature T cell
Proliferation	+++		+++			
RAG expression		+++	+++	+++		
TdT expression		+++	+++			
TCR DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined β chain gene [V(D)J-C]; β chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β, α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA
TCR expression	None	None	Pre-T receptor (β chain/pre-T α)	Membrane αβ TCR	Membrane αβ TCR	Membrane αβ TCR
Surface markers	c-kit⁺ CD44⁺ CD25⁻	c-kit⁺ CD44⁺ CD25⁺	c-kit⁻ CD44⁻ CD25⁺	CD4⁺CD8⁺ TCR/CD3^low	CD4⁺CD8⁻ or CD4⁺⁻CD8⁺ TCR/CD3^hi	CD4⁺CD8⁻ or CD4⁺⁻CD8⁺ TCR/CD3^hi
Anatomic site	Bone marrow	Bone marrow	Thymus	Thymus	Thymus	Periphery
Response to antigen	None	None	None	Positive and negative selection	Negative selection	Activation (proliferation and differentiation)

Overview of thymic maturation.
Precursors of αβ T cell receptor (TCR)–expressing T cells travel from the bone marrow via the blood to the thymus. In the thymic cortex, these cells, now called thymocytes, express TCRs and CD4 and CD8 coreceptors. Selection processes eliminate self-reactive thymocytes and promote survival of thymocytes whose TCRs bind self-MHC with low affinity. Functional and phenotypic differentiation into $CD4^+CD8^-$ or $CD8^+CD4^-$ T cells occurs in the medulla, and mature T cells are released into the circulation. The γδ TCR–expressing T cells are also derived from bone marrow precursors and mature in the thymus as a separate lineage. MHC, major histocompatibility complex; TdT, terminal deoxyribonucleotidyl transferase.

Stem cell که فاقد مارکرهای CD_2 ، CD_3،CD_4،CD_8 و TCR است به کورتکس تیموس وارد شده وعمق کورتکس را طی می‌کند. در این مهاجرت متکامل شده و به سلولی تبدیل می‌شود که تمام مارکرهای فوق را دارا می‌باشد. سلول اولیه که فاقد اکثر مارکرها بوده به سلول منفی دوگانه Double Negative نیز معروف است و این بدان معنی است که در سطح سلول دو مارکر CD_4 و CD_8 وجود ندارد و در طی روند تکامل این سلول در کورتکس، دو مارکر CD_4 و CD_8 در سطح سلول ظاهر می‌گردد و سلول مثبت دوگانه (Double positive) خوانده می‌شود. این سلول هنگامی که از بخش کورتکس وارد بخش

مرکزی غده تیموس (بخش مدولا) می‌شود در این مهاجرت سلول مثبت دوگانه به سلول‌های single positive متکامل می‌گردد. یعنی به دو زیر گروه $TCR_2^+CD_4^+$ و $TCR_2^+CD_8^+$ تبدیل می‌گردد.
بهنگام تکامل سلول‌های T درون غده تیموس ،عمل نوآرائی ژنی در کروموزومهای سازندۀ TCR صورت می‌پذیرد و سلول‌های T متعهد که ویژگی کسب نموده‌اند قدرت ساخت گیرنده آنتی‌ژن (TCR) را بدست می‌آورند. اگر چنانچه در این نوآرائی‌ها، سلول T گیرنده‌ای با ایدیوتیپ خاصی بدست آورد که قدرت اتصال یا Affinity بالایی برای آنتی‌ژن‌های خودی داشته باشند در همان غده تیموس حذف شده و دچار (apoptosis) می‌شوند و به عبارت دیگر گزینش منفی (Negative selection) می‌شوند و در همان تیموس از بین می‌روند ولی آنهایی که توانایی حمله به Ag های خودی را نداشته و یا اتصال ضعیفی با Ag خودی برقرار کنند وارد گردش خون شده و به اعضای لنفوئیدی محیطی می‌روند در اصطلاح گزینش مثبت (Positive section) می‌شوند(شکل ۲۷).

شکل شماره ۲۷



Changes in cell-surface molecules allow thymocyte populations at different stages of maturation to be distinguished. The most important cell-surface molecules in identifying thymocyte subpopulations have been the CD4, CD8 and T-cell receptor molecules. The earliest cell population in the thymus does not express any of these molecules. Since these cells do not express CD4 or CD8, they are called 'double-negative'. (In the thymus, γ:δ T cells do not express CD4 or CD8, but these are a minor population.) Maturation of α:β T cells occurs through a stage where both CD4 and CD8, as well as low levels of the T-cell receptor are expressed by the same cell. These cells are known as 'double-positive' thymocytes. Most of these cells become small double-positive cells and die in the thymus. Those whose receptors bind self MHC molecules lose expression of either CD4 or CD8 and increase the level of expression of the T-cell receptor. The outcome of this process is the mature, 'single-positive' T cell that is exported from the thymus.

در دوره جنینی سلول‌های TCR_1 زودتر از TCR_2 متکامل می‌شوند

مارکر CD_2 و CD_3 در سطح سلولهای TCR_1^+ نیز وجود دارد

گروه TCR_1^+ غالبا" در پوست و مخاط قرار داشته و ستون دفاعی هستند که اولین برخورد با Ag را دارند.

Tcellهایی که در غده تیموس دچار گزینش منفی می‌شوند عمل colonal deletion روی آنها صورت می‌گیرد و دچار مرگ سلولی شده و غده تیموس گورستان این گروه از سلولهای لنفوئیدی است. این سلولها هیچگاه فرصت خروج از غده را نمی‌یابند زیرا

اولین target این سلول‌ها خود میزبان است بنابراین ٪۹۰ جمعیت T که درون غده متکامل می‌شوند محکوم به نابودی هستندچون برای Ag خودی گیرنده دارند اما ٪۱۰ مابقی درون غده تکامل می‌یابند به آنها اجازه خروج از غده و ورود به خون داده می‌شود و در واقع این ٪۱۰ گزینش مثبت می‌شوند.

TCR_1^+ هایی که تکامل یافته و وارد گردش خون می‌شوند ٪۵ از کل T cell های بدن را شامل می‌شوند. و ٪۹۵ بقیه مربوط به TCR_2^+ یی است که گزینش مثبت شده‌اند.

زیرگروهی که CD_4 دارند را $CD_4^+ Tcell$ می‌گوئیم که ٪۶۵ لنفوسیتهای Tبالغ را درخون تشکیل می‌دهند. زیر گروه دیگر که CD_8 دارند $CD_8^+ Tcell$ نام دارند که ٪۳۰ لنفوسیتهای T خون هستند. به گروهی که CD_4 دارند، T helperو به گروهی که CD_8 دارند T suppressor یا T cytotoxic گویند.

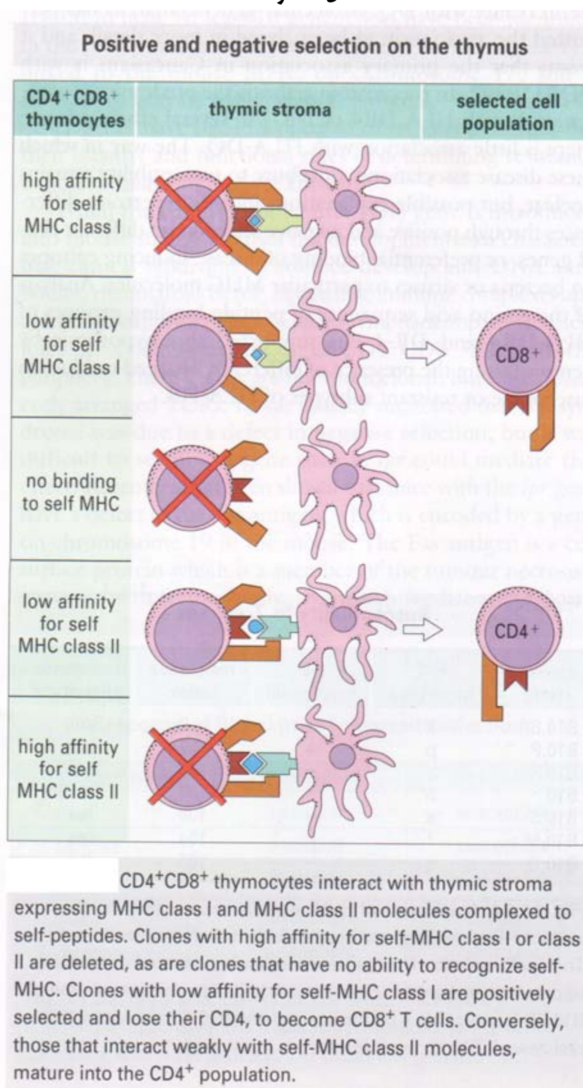
در دوران جنینی Tsها بیش از TH ها هستند و زودتر هم متکامل می‌شوند. در این حالت، شرایط برای عدم پاسخگویی فراهم است و به همین دلیل در دوران جنینی پاسخ ایمنی نداریم و شرایط ایجاد تحمل فراهم است. اما پس از تولد هم در برخی از حالات و در برخی از افراد بیمار، این نسبت باز هم کاهش پیدا می‌کند مثل بیماران مبتلا به ایدز که در این افراد نسبت TH/TS به ۱ یا حتی ۰/۵ می‌رسد. وقتی نسبت به ۰/۵رسید دیگر هیچ امیدی به بهبودی بیمار نیست و فرد تقریبا" فاقد سیستم دفاعی است (باید خاطرنشان کرد در فرد نرمال نسبت CD_4^+ به CD_8^+ ،تقریباً ۲ به ۱ است یعنی سیستم دفاعی انسان به گونه‌ای متکامل شده است که کمک کنندها بیش از سرکوب کننده‌ها باشد و شرایط پاسخگویی فراهم باشد.

به طور کلی گزینش مثبت و منفی را به صورت زیر می‌توان خلاصه کرد:

۱- سلول‌هایی که هیچ نوع اتصالی به Agخودی ندارند دچار گزینش منفی شده و حذف می‌شوند.
۲- سلول‌هایی که اتصال بسیار قوی با MHC-II خودی دارند دچار گزینش منفی شده و حذف می‌شوند.
۳- سلول‌هایی که‌اتصال بسیار قوی با MHC-I خودی دارند دچار گزینش منفی شده و حذف می‌شوند(شکل ۲۸).

و فقط آن دسته از سلول‌های T که قدرت اتصال ضعیفی با آنتی‌ژنهای خودی از جملهMHC خودی داشته باشند گزینش مثبت می‌شوند و امکان خروج از غده را می‌یابند.

شکل شماره ۲۸



CD4+CD8+ thymocytes interact with thymic stroma expressing MHC class I and MHC class II molecules complexed to self-peptides. Clones with high affinity for self-MHC class I or class II are deleted, as are clones that have no ability to recognize self-MHC. Clones with low affinity for self-MHC class I are positively selected and lose their CD4, to become CD8+ T cells. Conversely, those that interact weakly with self-MHC class II molecules, mature into the CD4+ population.

چگونگی بروز CD_4 و CD_8 بر سطح Tcell ها:

Tcell ها همانند لنفوسیت‌های B و سلول‌های Natural Killer از یک جد لنفوئید مشترک در مغز استخوان مشتق می‌شوند. وقتی لنفوسیت Tنابالغ مغز استخوان را به قصد تیموس ترک می‌کند فاقد مارکرهای CD_4 و CD_8 می‌باشد. به چنین لنفوسیت Tکه هیچیک از این دو مارکر را ندارد، سلول(Double negative (DN می‌گویند.

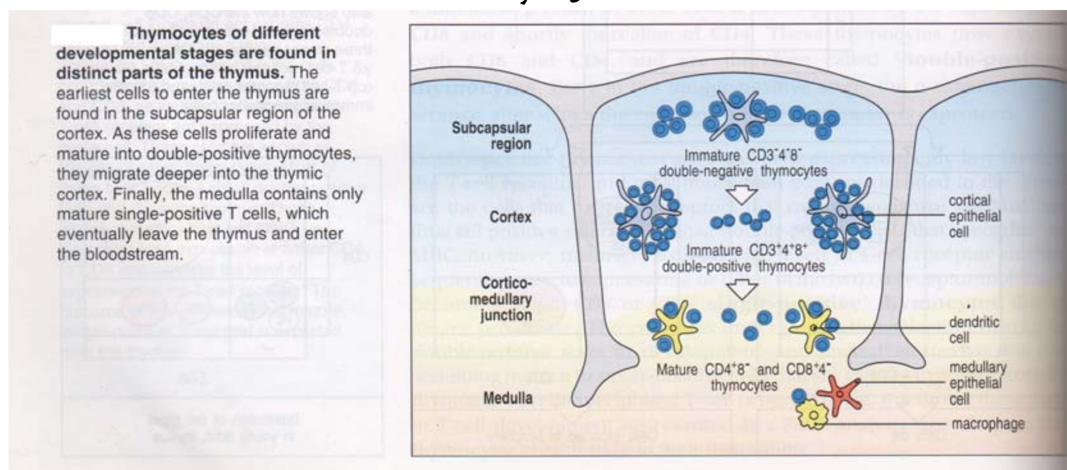
با این که سلول فاقد مارکرهای CD_4 و CD_8 است و هم چنین فاقد مارکرهای CD_2، CD_3 و TCR است ولیکن واجد مارکرهایی است که خاص این گروه سلولی است.

سلول‌های DN به دو رده عمده از Tcell ها متکامل می‌شوند:

۱- دسته‌ای از آنها مارکر TCR_1 را برسطح خود بارز می‌کنند و غالبا" DN باقی می‌مانند:

۲- دسته‌ای که مارکر TCR_2 را بر سطح خود بارز می‌کند و در طی تکامل ابتدا به سلول (Double positive) DP و سپس به سلول SP(single positive) متکامل می‌گردد (شکل ۲۹).

شکل شماره ۲۹



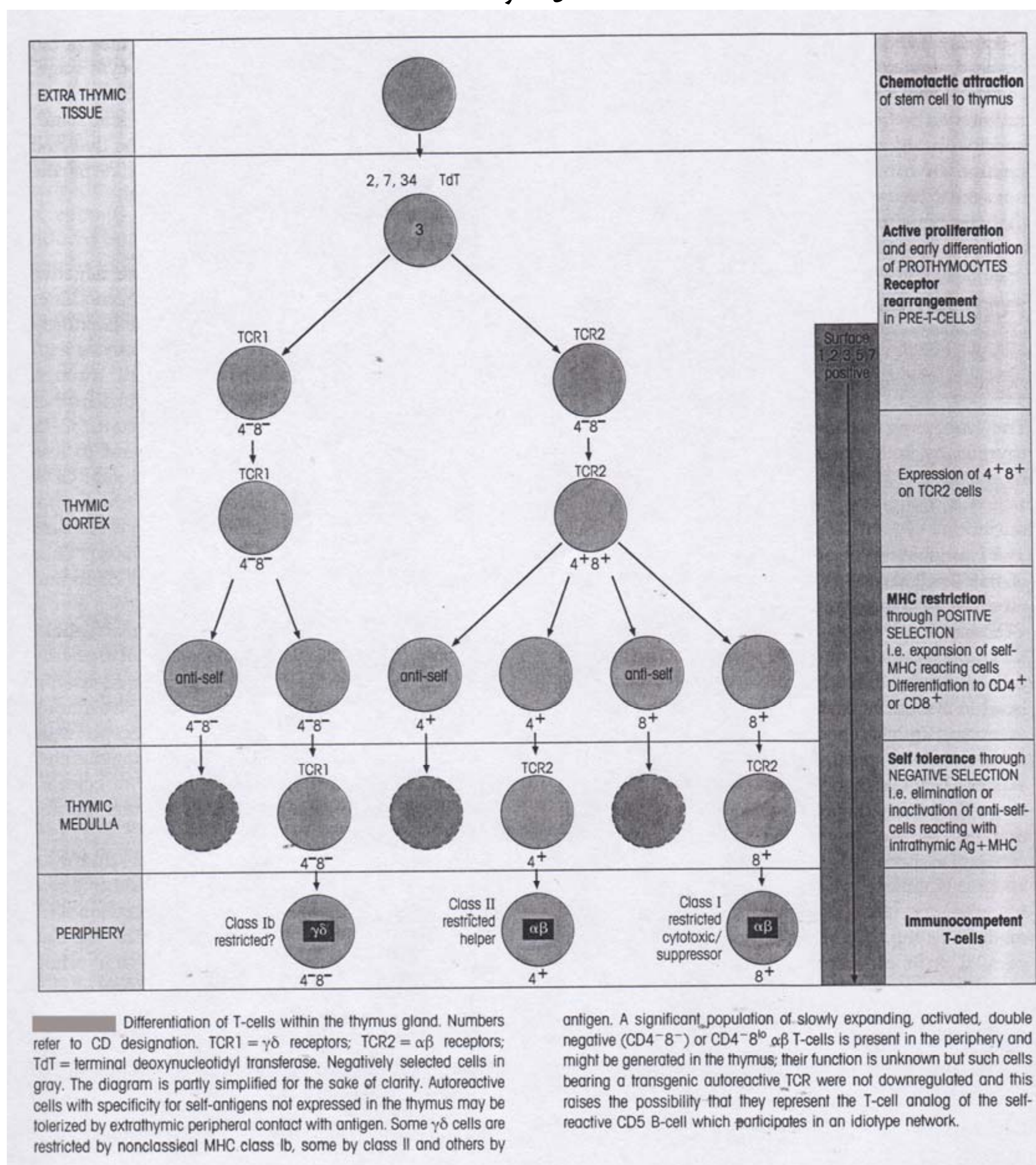
سلول‌های TCR_1+:

مارکر TCR_1 از دو زنجیره δ و γ تشکیل شده است. سلول‌های واجد این مارکر را TCR_1^+ می‌گویند. اکثر این سلول‌ها بصورت DN باقی می‌مانند. به این معنا که هیچیک از مارکرهای CD_4 و CD_8 را کسب نمی‌کنند ولی درصد جزئی از آنها (حدود ۵٪) مارکر CD_8 را کسب کرده و CD_8^+ نامیده می‌شوند.

تذکر: سلول‌های TCR_1^+که مارکرCD_8 را کسب کرده‌اند، برخلاف سلول‌های TCR_2^+که CD_8^+ هستند ، در طول تکاملشان هیچوقت مارکر CD_4 را کسب نکرده‌اند یعنی مستقیما" از DN به SP(CD_8^+) متکامل شده‌اند. درحالیکه سلول‌های TCR_2^+ ابتدا از DNبه Double positive متکامل می‌شوند و سپس به SPمتکامل می‌شوند یعنی مارکرCD_4 را کسب کرده و سپس از دست می‌دهند.

اکثر سلول‌های TCR_1^+ (حدود ۹۵٪ آنها) مارکرهای CD_4 و CD_8 را کسب نمی‌کنند و DN باقی می‌مانند. از آنجا که مارکرهای CD_4 و CD_8 فاکتورهای اصلی برای گزینش مثبت هستند،، روی این سلول‌ها گزینش مثبت انجام نمی‌شود ولی گزینش منفی انجام می‌شود. به این معنا که آن دسته از سلول‌های TCR_1^+ که دارای رسپتور برای آنتی‌ژن‌های خودی باشند درون غده تیموس دچار آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی یا خودکشی سلولی) می‌شوند و بعبارت دیگر گزینش منفی می‌شوند (شکل ۳۰).

شکل شماره ۳۰



Differentiation of T-cells within the thymus gland. Numbers refer to CD designation. TCR1 = γδ receptors; TCR2 = αβ receptors; TdT = terminal deoxynucleotidyl transferase. Negatively selected cells in gray. The diagram is partly simplified for the sake of clarity. Autoreactive cells with specificity for self-antigens not expressed in the thymus may be tolerized by extrathymic peripheral contact with antigen. Some γδ cells are restricted by nonclassical MHC class Ib, some by class II and others by antigen. A significant population of slowly expanding, activated, double negative ($CD4^-8^-$) or $CD4^-8^{lo}$ αβ T-cells is present in the periphery and might be generated in the thymus; their function is unknown but such cells bearing a transgenic autoreactive TCR were not downregulated and this raises the possibility that they represent the T-cell analog of the self-reactive CD5 B-cell which participates in an idiotype network.

سلول‌های TCR_2^+ :

۹۵٪ سلول‌های DN واجد مارکر TCR_2 می‌شوند. به این جمعیت از سلول‌ها TCR_2^+ می‌گویند. این مارکر از دو زنجیره α و β تشکیل شده است. سلول‌های TCR_2^+ بطور همزمان مارکرهای CD_4 و CD_8 را کسب می‌کنند ، یعنی از حالت DNبه DP (Double positive) تبدیل می‌شوند. یک سلول DP دارای مارکرهای CD_4،CD_8، CD_2 ، CD_3 و TCR_2 است.

حدود ۹۰٪ از سلول‌های DP گزینش منفی می‌شوند، این جمعیت دسته‌ای هستند که در اثر بازآرایی ژنی واجد TCRبا افینیتی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی شده‌اند،این سلول‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند.

۱۰٪ از سلول‌های DP گزینش مثبت می‌شوند. این سلول‌ها پس از تکامل در غده تیموس به دو رده از سلول‌ها متکامل می‌شوند:

۱. سلول‌های CD_4+ که دارای مارکر CD_4 و فاقد مارکر CD_8 هستند.
۲. سلول‌های CD_8+ که دارای مارکر CD_8 و فاقد مارکر CD_4 هستند.

هر دو دسته این سلول‌ها مارکرهای CD_2، CD_3 و TCR خود را حفظ می‌کنند.

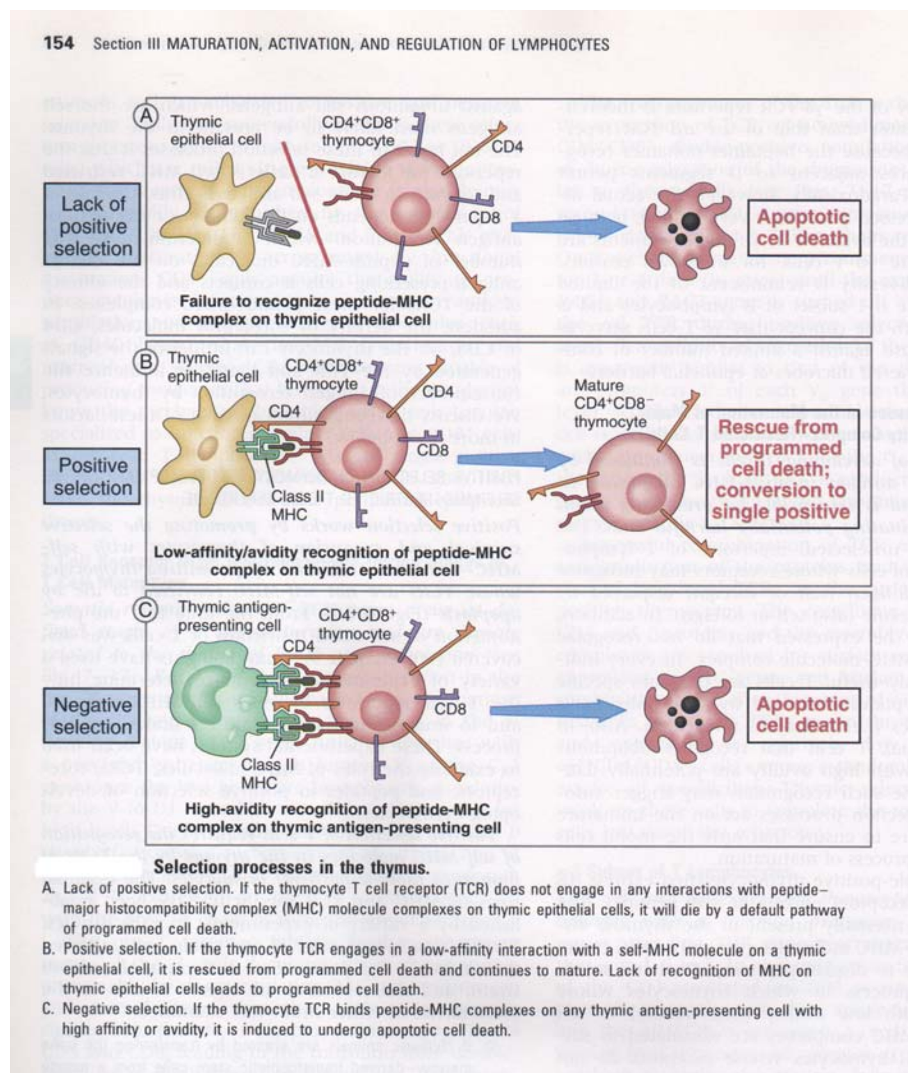
این سلول‌ها از آنجا که یکی از دو مارکرCD_4یا CD_8 را دارا می‌باشند، می‌توانند گزینش مثبت شوند [شرط گزینش مثبت در جمعیت TCR_2^+ وجود یکی از این دومارکر برسطح سلول است] در ضمن گزینش مثبت ، این سلول‌ها در تیموس آموزش می‌بینند که با کمک مارکرهای CD_8 یا CD_4 بخش ثابت MHC کلاس I یا II خودی را بترتیب شناسایی کنند.

سلول‌هایی که CD_4^+ هستند آموزش می‌یابند که به بخش ثابت MHC کلاس IIخودی (بخش β_2) متصل شوند.

سلول‌هایی که CD_8^+ هستند آموزش می‌یابند که به بخش ثابت MHC کلاس I خودی (بخش α_3) متصل شوند. مارکر CD_8 دارای دو زنجیره α و β است که زنجیره β قادر است به بخش α_3 مولکول MHC کلاس I باند شود (شکل ۳۱) .

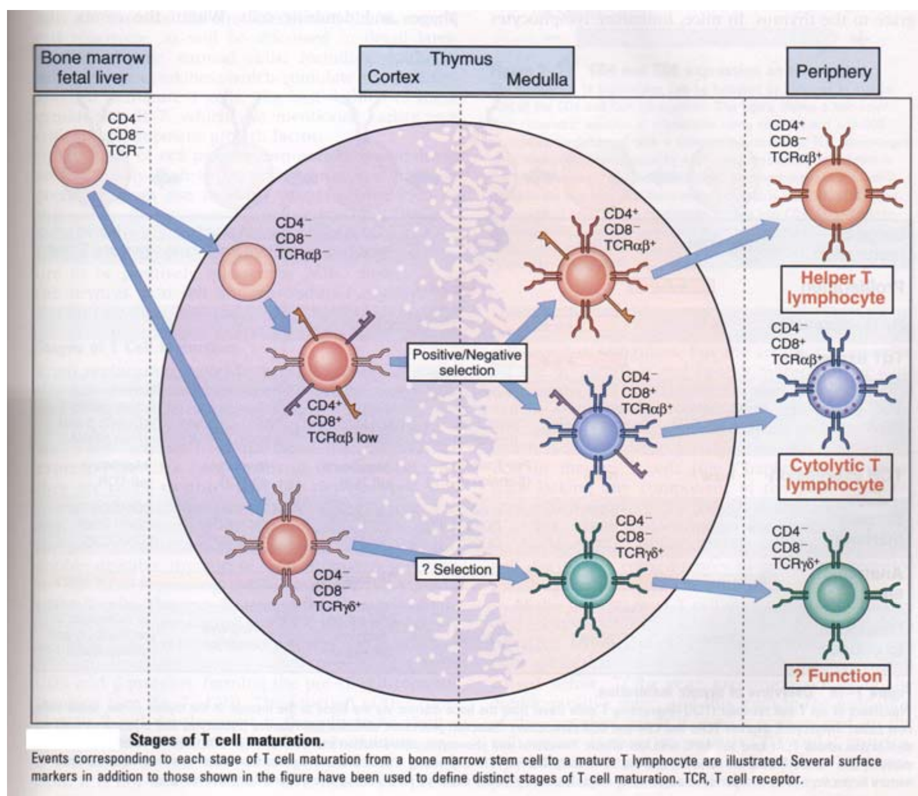
نکته مهم: سلول‌هایی که یکی از دو مارکر CD_4 یا CD_8 را برسطح خود بارز می‌کنند را SP (single positive) می‌گویند. گزینش مثبت سلول‌های SP به آنها قدرت اتصال به MHC خودی را می‌بخشد. سلول‌هایی که نتوانند به هیچیک از MHC های کلاس Iیا II متصل شوند انتخاب نمی‌شوند.

شکل شماره ۳۱



اکثر سلول‌هایی که CD_4^+ هستند جزء لنفوسیت‌های T کمک کننده (T helper) می‌باشند و اکثر جمعیت سلول‌های CD_8^+ را لنفوسیت‌های T سرکوب کننده و سایتوتوکسیک (Suppressor وCytotoxic) می نامند(شکل ۳۲).

شکل شماره ۳۲



Stages of T cell maturation.
Events corresponding to each stage of T cell maturation from a bone marrow stem cell to a mature T lymphocyte are illustrated. Several surface markers in addition to those shown in the figure have been used to define distinct stages of T cell maturation. TCR, T cell receptor.

تکامل سلول‌های TCR_2^+ به نحوی است که نسبت $\frac{CD_4^+}{CD_8^+}$ همواره حدود ۲ می‌باشد. بعبارت دیگر جمعیت سلول‌های T کمک کننده حدوداً دو برابر لنفوسیت‌های T سرکوب کننده است . پس نتیجه همواره به نفع فعال شدن سیستم ایمنی است (چون سلول‌های فعال کننده سیستم ایمنی بیشتر از سلول‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی است)

اگر این نسبت معکوس بود یعنی تعداد لنفوسیت‌های T_S دو برابر TH (T helper) بود هیچگونه پاسخ ایمنی دیده نمی‌شد. این حالت در دوران جنینی اتفاق می‌افتد، در این دوران $\frac{CD_8^+}{CD_4^+} = 2$ است بنابراین سیستم ایمنی سلولی در دوران جنینی عمل نمی‌کندولی بعد از تولد نسبت به $\frac{CD_8^+}{CD_4^+}$ تدریجا" زیاد می‌شود تا در زمان بلوغ، در فرد نرمال به عدد ۲ می‌رسد.

اگر این نسبت تغییر کند شخص دچار نقصان در عملکرد ایمنی سلولی خواهد شد. از عللی که ممکن است این نسبت را بهم بزنند می‌توانیم از ابتلا به بیماری ایدز نام ببریم.

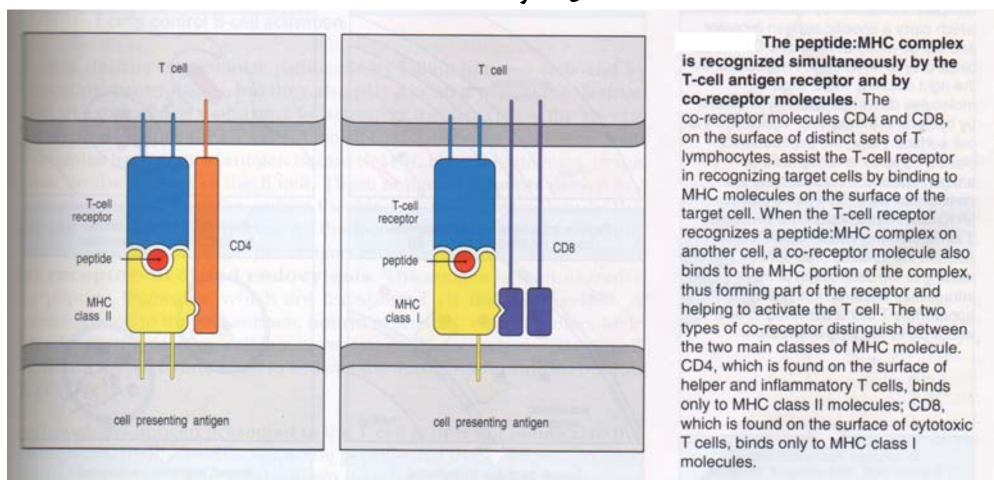
محدودیت به MHC(MHC-Restriction):

لنفوسیت‌های TCR_2^+ برخلاف لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های TCR_1^+ جهت شناسایی آنتی‌ژن نیازمند شرایطی هستنداز جمله :

۱- شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی توسط TCR_2
۲- عرضه آنتی‌ژن توسط MHC خودی بر سطح سلول APC

شرط برخورد با آنتی‌ژن اختصاصی دربین لنفوسیت‌ها عمومیت دارد ولی شرط دوم مختص لنفوسیت T، TCR_2^+ است. یعنی سلول TCR_2^+ تنها در شرایطی می‌تواند آنتی‌ژن را شناسایی نمایدکه بهMHC خودی متصل شده و توسط سلول عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) به آن عرضه شود.به این ویژگی شناسایی محدود به MHC (MHC Restriction Recognition) می‌گویند (شکل ۳۳) .

شکل شماره ۳۳

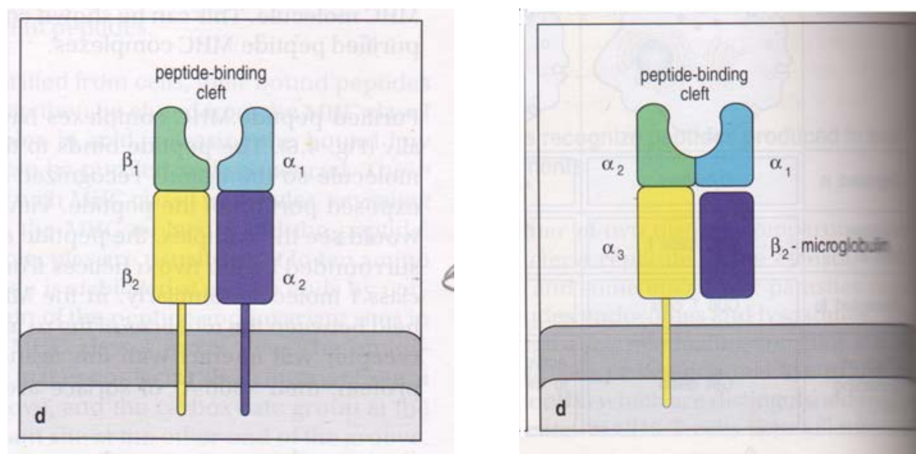


The peptide:MHC complex is recognized simultaneously by the T-cell antigen receptor and by co-receptor molecules. The co-receptor molecules CD4 and CD8, on the surface of distinct sets of T lymphocytes, assist the T-cell receptor in recognizing target cells by binding to MHC molecules on the surface of the target cell. When the T-cell receptor recognizes a peptide:MHC complex on another cell, a co-receptor molecule also binds to the MHC portion of the complex, thus forming part of the receptor and helping to activate the T cell. The two types of co-receptor distinguish between the two main classes of MHC molecule. CD4, which is found on the surface of helper and inflammatory T cells, binds only to MHC class II molecules; CD8, which is found on the surface of cytotoxic T cells, binds only to MHC class I molecules.

APC (Antige Presenting Cell):

لنفوسیت‌های T تنها درشرایطی قادرند آنتی‌ژن را شناسایی نمایند که این آنتی‌ژن به MHC خودی متصل شده باشد و توسط یک سلول عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) به آنها عرضه شود. APCها سلول‌هایی هستند که آنتی‌ژن را در فرم مناسب به T cell عرضه می‌نمایند (شکل ۳۴).

شکل شماره ٣٤



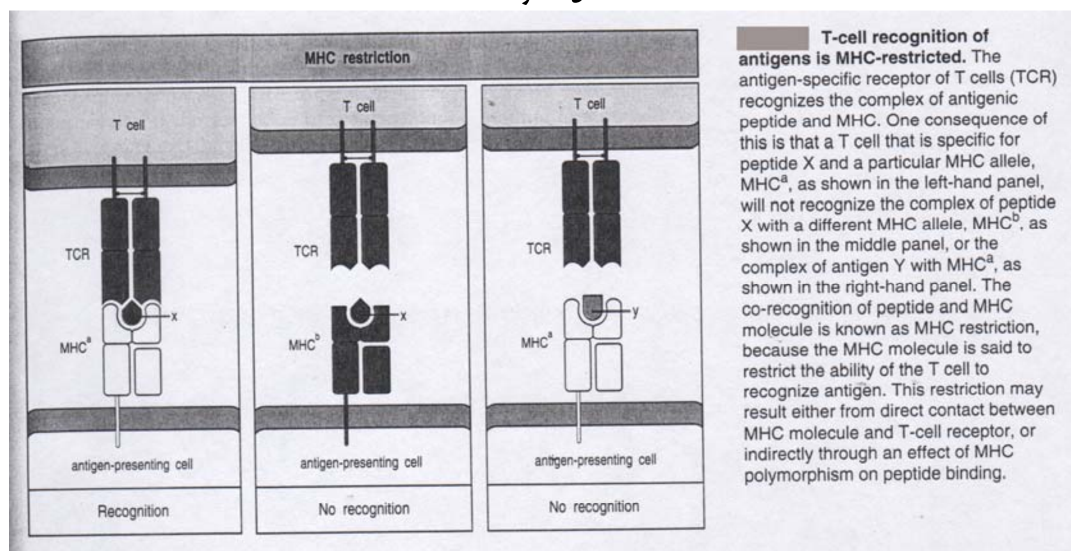
در شکل فوق می‌بینیم که در سطح APC مولکول MHC کلاس I ،آنتی‌ژن را در پاکت بین domineهای α_1 وα_2 که بخش متغیر مولکول است در برگرفته و به سلول T عرضه می‌نماید.

یادآوری: مولکول MHC، مثل ایمونوگلوبولین‌ها دارای یک بخش ثابت و یک بخش متغیر است. در MHC کلاسI ،دومین‌های α_1 وα_2 بخش متغیر مولکول را می‌سازند وبخش α_3 قسمت ثابت را.β_2 میکروگلوبولین جزئی از MHC کلاس I است ولی محصول ژنهای MHC نیست. این بخش در استقرارMHC-I در غشا نقش مهمی بر عهده دارد

گفتیم برای فعال شدنT cell لازم است اولا" آنتی‌ژن اختصاصی توسط TCRشناسایی شود ، ثانیاً آنتی‌ژن به همراه MHC خودی بر سطح APC عرضه شود. در تصویر سمت چپ شکل۳۵ آنتی‌ژن اختصاصی توسط MHC خودی بر سطح APC عرضه شده است، لذا Tcell آنرا می‌شناسد و فعال میشود.

در تصویر وسط شکل ۳۵ ، آنتی‌ژن اختصاصی به همراه MHC غیرخودی عرضه شده است. در چنین شرایطی گاهی عمل شناسایی انجام می‌شود ولی T cell فعال نمی‌شود و این اتصال گذراست (شکل ۳۵). و در سمت راست تصویر آنتی ژن غیراختصاصی توسط MHC خودی به سلول T عرضه شده است که باز هم شناسایی صورت نمی گیرد.

شکل شماره ۳۵



T-cell recognition of antigens is MHC-restricted. The antigen-specific receptor of T cells (TCR) recognizes the complex of antigenic peptide and MHC. One consequence of this is that a T cell that is specific for peptide X and a particular MHC allele, MHC^a, as shown in the left-hand panel, will not recognize the complex of peptide X with a different MHC allele, MHC^b, as shown in the middle panel, or the complex of antigen Y with MHC^a, as shown in the right-hand panel. The co-recognition of peptide and MHC molecule is known as MHC restriction, because the MHC molecule is said to restrict the ability of the T cell to recognize antigen. This restriction may result either from direct contact between MHC molecule and T-cell receptor, or indirectly through an effect of MHC polymorphism on peptide binding.

برای زیر گروه‌های مختلف APC، Tcellهای خاصی با MHC مختص به آنها وجود دارند. به این ترتیب که برای لنفوسیتهای CD_4^+ (مثل T کمک کننده) به APC دارای MHC کلاس II نیاز است واین APC ها غالبا" آنتی‌ژنهای اگزوژن را عرضه می‌نمایند و برای لنفوسیت‌های CD_8^+ به APCهای واجد MHC کلاس I که آنتی‌ژن‌های آندوژن را عرضه می‌نمایند نیاز است. از آنجا که MHC کلاس I بر سطح تمام سلول‌های بدن وجود دارد لذا تمامی سلول‌های بدن می‌توانند برای CD_8^+ Tcell ،APC واقع شوند و باتوجه به اینکه MHC کلاس II بر سطح اکثر سلول‌های دخیل در سیستم ایمنی (مثل B cellها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌هایT فعال شده [لنفوسیت‌های T در حال استراحت فاقد MHC کلاس II هستند ولی T cellفعال شده مقدار کمی MHC کلاس II را بروز می‌دهند]) بارز می‌شود. لذا این سلولها قادرند برای جمعیت $CD4^+$ T cell ،APC واقع شوند. از بین سلول‌های فوق بیشترین مقدار MHC کلاس II بر سطح لنفوسیت‌های Bوجود دارد و کمترین مقدار آن بر سطح لنفوسیت‌های T فعال شده دیده می‌شود.

سایر شرایط لازم برای فعال شدن T cell ها:

تا اینجا به دو شرط لازم برای فعال شدن T cell ها اشاره کردیم که عبارتند از:

۱- عرضه آنتی‌ژن اختصاصی

۲- عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC خودی

واما برای فعالیت بهتر لنفوسیت‌های T شرایط دیگری می‌باید وجود داشته باشد که بقرار زیر است:

۳- وجود مولکول‌های کمک محرک (Co-stimulatory molecule) بر سطح سلول‌ها

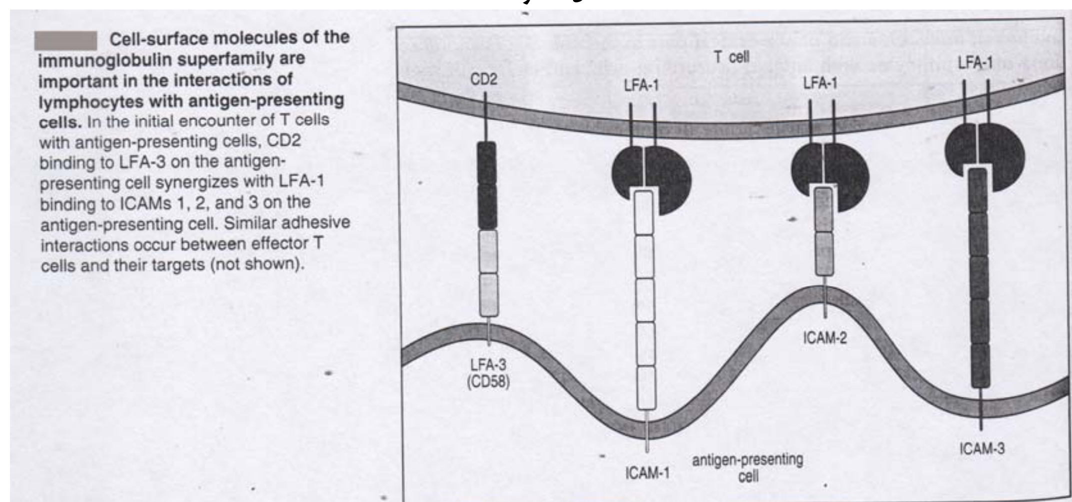
این مولکول‌ها بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن و T cellها ظاهر می‌شوند. به مارکرهای سطح سلولی که قادرند با مولکول‌های چسبنده باند شوند ، لیگاند می‌گویند.

از میان مولکول‌های چسبنده می‌توانیم از ICAM-1 و LFA-3(CD58) نام ببریم . لیگاند مولکول ICAM-1 بر سطح T cell ، LFA-1 است و لیگاند LFA-3، CD2است.

نکته : ICAM-1 ، ICAM-2 و ICAM-3 مولکول‌های چسبنده‌ای هستند که بر سطح APC ظاهر می‌شوند لیگاند این سه مولکول بر سطح T cell همان مولکول LFA-1 است.

تذکر : برای شمارش T cell ها می‌توانیم از « روش روزت» استفاده کنیم. در این روش خون فرد مورد آزمایش را با RBC گوسفند (SRBC) مجاور می‌کنیم. گلبول قرمز گوسفند قادر است به T cellها متصل شود. با شمارش تعداد این مجموعه زیر میکروسکوپ می‌توانیم تعداد تقریبی T cell ها را محاسبه نمائیم. علت اینکه RBC گوسفند قادر است با T cellها واکنش دهد وجود مولکولی شبیه LFA-3 بر سطح SRBC است که با CD_2 سطح T cellها واکنش می‌دهد. پس در روش روزت از یک cross reaction استفاده می‌شود (شکل ۳۶).

شکل شماره ۳٦



Cell-surface molecules of the immunoglobulin superfamily are important in the interactions of lymphocytes with antigen-presenting cells. In the initial encounter of T cells with antigen-presenting cells, CD2 binding to LFA-3 on the antigen-presenting cell synergizes with LFA-1 binding to ICAMs 1, 2, and 3 on the antigen-presenting cell. Similar adhesive interactions occur between effector T cells and their targets (not shown).

بسیاری از مولکول‌های کمکی از جمله ICAM-1 ، LFA-3 و CD2 عضو ابر خانواده ایمونوگلوبولین‌ها هستند.

نقش مولکول‌های چسبنده :

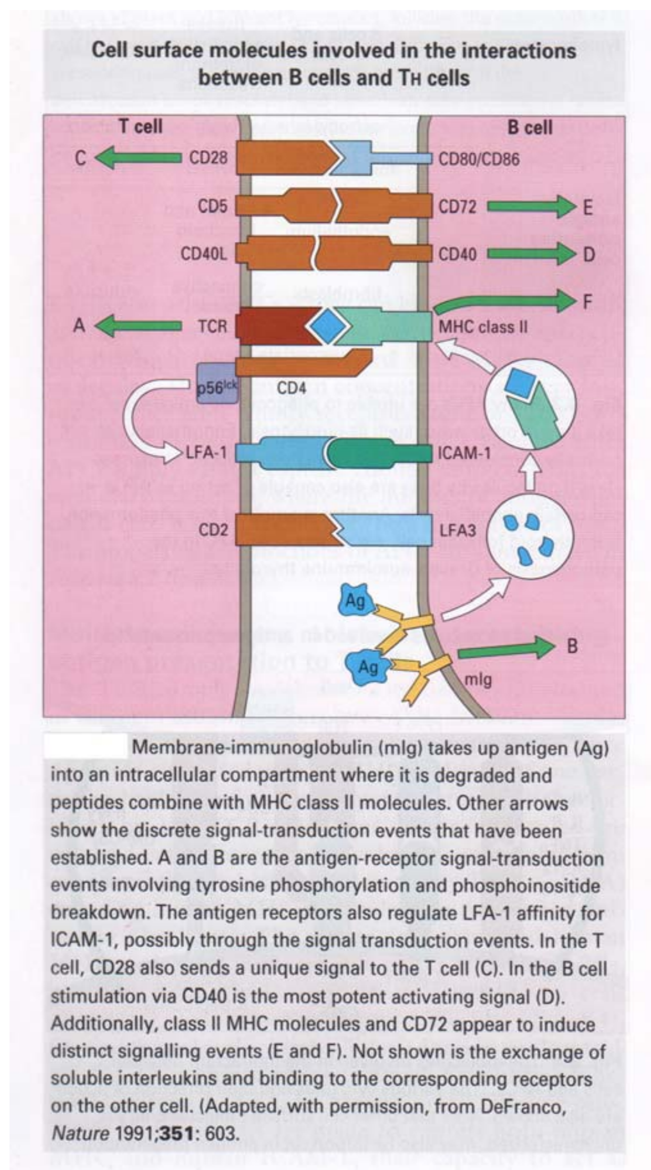
همانطور که قبلا" گفتیم T cell ها ، برخلاف B لنفوسیت‌ها، از رخداد somatic mutation ممانعت به عمل می‌آورند. و لذا دچار affinity maturation نمی‌شوند و به عبارت دیگر قدرت اتصال TCR برای آنتی‌ژن همواره ثابت است. بنابراین برای تداوم اتصال Tcell ها و APCها نیاز به عوامل دیگری است که ازجمله عوامل تقویت کننده پیونداین دو سلول که موجب تقویت تداوم اتصال آنها می‌شود مولکول‌های چسبنده می‌باشند.

می‌دانیم که لازمه فعال شدن T cell ، عرضه آنتی‌ژن بهمراه MHC خودی بر سطح APCاست. برای اینکه APC قادر باشد T cell را فعال کند علاوه بر عرضه آنتی‌ژن لازم است در غشایش واجد مولکول‌های چسبنده باشد. علاوه بر این باید قادر به تولید و ترشح سایتوکاین باشد. بهترین APC برای سلول‌های T لنفوسیت B است .

لنفوسیتB بهترین APC برای T cell است زیرا:

دارای گیرنده اختصاصی (از جنس ایمونوگلوبولین غشایی) برای آنتی‌ژن است پس قادراست با کارآیی زیاد آنتی‌ژن را به دام بیندازد (trapping) به درون ببرد و سپس عمل processing را روی آن انجام دهد و سپس آنرا توسط MHC خودی به T cellعرضه نماید. سلولB با دارا بودن MHC کلاس I (مثل تمام سلول‌های هسته‌دار بدن) و کلاس II (همانند بسیاری از سلول‌های دخیل در سیستم ایمنی) قادر است هم آنتی ژن اگزوژن و هم آندوژن را عرضه نماید. بنابراین قادر است T های کمک کننده و سرکوبگر را فعال نماید(برحسب نوع آنتی‌ژن)(شکل ۳۷).

شکل شماره ۳۷



Membrane-immunoglobulin (mIg) takes up antigen (Ag) into an intracellular compartment where it is degraded and peptides combine with MHC class II molecules. Other arrows show the discrete signal-transduction events that have been established. A and B are the antigen-receptor signal-transduction events involving tyrosine phosphorylation and phosphoinositide breakdown. The antigen receptors also regulate LFA-1 affinity for ICAM-1, possibly through the signal transduction events. In the T cell, CD28 also sends a unique signal to the T cell (C). In the B cell stimulation via CD40 is the most potent activating signal (D). Additionally, class II MHC molecules and CD72 appear to induce distinct signalling events (E and F). Not shown is the exchange of soluble interleukins and binding to the corresponding receptors on the other cell. (Adapted, with permission, from DeFranco, *Nature* 1991;**351**: 603.

یادآوری: آنتی‌ژن ممکن است اگزوژن یا آندوژن باشد، بر این اساس آنتی‌ژنها توسط MHC های مختلفی عرضه می‌شوند و T cellهای متفاوتی راتحریک می‌کنند. آنتی‌ژن اگزوژن (چه خودی و چه غیرخودی) به همراه MHCکلاس II بر سطح APC (که عمدتا" سلول‌های دخیل در سیستم ایمنی هستند) عرضه می‌شود و فعال کننده لنفوسیتT کمک کننده (CD_4^+) می‌باشند. آنتی‌ژن آندوژن (چه خودی و چه غیر خودی) به همراه MHC کلاس I بر سطح APC (که ممکن است هریک از سلول‌های بدن باشد) عرضه می‌شود و فعال کننده لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CD_8^+) است.

نکته : وقتی که B cell با آنتی‌ژن اختصاصی‌اش برخورد می‌کند علاوه بر این که آنرا به همراه MHC بر سطحش عرضه می‌نماید تا توسط T cell شناسایی گردد، خودش نیز شروع به پاسخ دادن به آن آنتی‌ژن می‌نماید(فعال شدن ، تکثیر و تمایز) و این دو کار را بطور همزمان انجام می‌دهد.

وجود مقدار زیادی MHC کلاس II بر سطح B cellیکی دیگر از دلایلی است که باعث می‌شود APC مناسبی برای T cell باشد. B cell با دارا بودن MHC کلاس II قادر است لنفوسیت T کمک کننده را فعال نماید که به دنبال آن کل جمعیت T cell فعال می‌گردد که نهایتا"فعال شدن کل سیستم ایمنی را به دنبال دارد (البته B cell در صورتی این کار را انجام می‌دهد که با آنتی‌ژن اختصاصی‌اش برخورد کرده باشد)

B cell دارای تعداد زیادی مولکول چسبنده در غشایش است. این مولکول‌ها می‌توانند به فعال شدن T cell کمک نماید. از جمله مولکول‌های چسبنده که بر سطح B cell ها ظاهر می‌شوند. می‌توان از LFA-3، ICAM-1 ، CD_{80} (B_{7-1}) و CD_{86} (B_{7-2}) نام برد. (لیگاند CD_{80} و CD_{86} بر سطح سلولT مارکری به نام CD_{28} است)

CD_{80} و CD_{86} علاوه بر B cell بر سطح سایر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن هم دیده می‌شوند ولی تراکم آنها بر سطح B cell بیشتر است.

از دیگر وظایف مولکول‌های چسبنده :

مولکول‌های چسبنده علاوه بر تداوم اتصال T cell وAPC وظایف مهم‌دیگری‌هم بر عهده دارند بعنوان مثال:اتصالCD_{80} یاCD_{86}به لیگاندشان یعنیCD_{28} باعث آزاد شدن سایتوکاینی به نام اینترلوکین۲ (IL-2) از T cell می‌شود که سبب فعالیت بیشتر سلول T می‌گردد.

هنگامی که سلول T فعال گردید شروع به ساخت و بروز مارکر جدیدی به نام CTLA-4 می‌کند که همانند CD_{28} لیگاند مربوط به B_7 است. CTLA-4 شباهت زیادی به CD_{28} دارد و قدرت اتصال آن به B_7 بیشتر از CD_{28} است یعنی زمانی که بر سطح B cell عرضه می‌شود به CD_{28} اجازه واکنش با B_7 را نمی‌دهد.

نکته : بروز CD_{28} بر سطح T cell دائمی است ولی CTLA-4 بر سطح Resting T cell ظاهر نمی‌شود و تنها بر سطح T فعال شده ظاهر می‌گردد.

اتصال CTLA-4 به B_7 (برخلاف اتصال CD_{28} به B_7) باعث مهار شدن T cell و سبب القاء انرژی (بی‌پاسخی) آن می‌شود.

بنابراین یکی از نقش‌های مولکول‌های چسبند ه تنظیم پاسخ ایمنی است. به این ترتیب اگر CD_{28} بر سطح سلول بارز شود باعث فعال شد ن آن می‌شود و اگر CTLA-4 بر سطح آن بروز کند باعث مهار شدن T cell می‌شود.

سایر مولکول‌های چسبنده سطح B cell :

یکی دیگر از مولکول‌های چسبنده که بر سطح B cell وجود دارد CD_{40} است. لیگاند این مولکول بر سطح T cell، CD_{40L}است. اتصال CD_{40} به CD_{40L} باعث رهایش سایتوکاین‌های متعددی از T cell می‌شود که سبب switching در B cell می گردد.

پس در جمع‌بندی می‌توان اشاره کرد که مولکول‌های چسبنده در اعمال زیر نقش دارند:

۱- تداوم و تحکیم اتصال T cell و APC
۲- تنظیم پاسخ های ایمنی
۳- القای عمل switching در B cell

یکی دیگر از مولکول‌های چسبنده CD5 است که بر سطح تمام T cell ها ظاهر می‌شود. این مارکر در افراد نرمال در سطح ۲ تا ۵ درصد B cell ها ظاهر می‌شود. به B cell هایی که واجد مارکر CD_5 در غشایشان باشند زیر گروه B_1 می‌گویند. CD_5 به مولکول چسبنده‌ای به نام CD_{72} متصل میشود که اهمیت این اتصال چندان مشخص نیست.

شاید زیر گروه B_1 با داشتن CD_5 بر سایر B cellها نقش القایی داشته باشند و شاید همین نقش در بروز خود ایمنی مؤثر باشد.

نکته بالینی : در بیماری hyper IgM syndrome بیمار دچار نقص ایمنی هومورال است. تعداد لنفوسیت‌های B و T در حد نرمال است. ترشح سایتوکاین‌هم طبیعی ولی آنتی‌بادی تولید شده فقط از کلاس IgM است (البته آنتی بادی از کلاس IgD به مقدار بسیار کم تولید می‌شود). این سندرم دلایل متعددی دارد (هرعاملی که switching را مختل کند میتواند باعث این بیماری شود) یکی از علل ممکن آن است که نقص ژنتیکی تولیدCD_{40L} بر سطح T cell ها باشد. بهمین دلیل پیوند-CD_{40L} CD_{40} بوجود نمی‌آید که یکی از عواقب آن عدم انجام عمل switching در سلولB است.

از فرمایشات حضرت علی (ع) :
العلم لا ینتهی
علم پایانی ندارد

Refrences:

1. Medical Immunology; By: T.G.Parslow, D.P. Stitis, A.I. Terr and J.B.Imboden, 10th edition, 2001, Mc Graw-Hill Companies.

2. Immunobiology; By: C.A.Janeway, P.Travers, M.Walport and M.Shlomchik, 6th edition, 2004, Garland Publishing.

3. Cellular and Molecular Immunology; By: A.K. Abbas, A.H. Lichtman and J. S. Pober, 5th edition, 2003, W.B. Saunders Company.

4. Immunology; By: I. Roitt, J. Brostoff and D.Male, 7th edition, 2004, Mosby publication.